Münchener Medizinische Wochenschrift

24. März 1961 103. Jahrg. Heft 12

Schriftleitung: *Hans Spatz* und *Walter Trummert*, München 38, Eddastraße 1
Verlag: *J. F. Lehmann*, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28. Telefon 53 00 79

FÜR PRAXIS UND FORTBILDUNG

Aus der Kieferorthopädischen Abteilung der Städt. Poliklinik in Wien (Leiter: Prof. Dr. *A. M. Schwarz*)

Was jeder Arzt von der Kieferorthopädie im Kindesalter wissen muß

von A. MARTIN SCHWARZ

Zusammenfassung: Mit der Einführung der Funktionskieferorthopädie (FKO, *Andresen-Häupl)* und dem Ausbau der Regulierungsplatte zum Universalgerät *(A. M. Schwarz)*, beides 1936, kam eine spezifische „europäische" Kieferorthopädie auf. Ihr verdankt das Fach seine heutige sozialgesundheitliche Ausweitung. Die üblichsten Geräte zur rechtzeitigen Massenbehandlung schon im Wechselgebiß-Alter — jedes 4. bis 5. Kind ist behandlungsbedürftig! — werden vorgeführt.

Als letzte Auswirkung besonders der FKO werden die von *Müller-Balters* entwickelten Nuk-Geräte besprochen: Ein Mundstück für den flaschenernährten Säugling und ein Lutschkörper für das Kleinkind. Die der Brustwarze einerseits, dem „Aktivator" der FKO andererseits angenäherten Geräte beruhen auf dem Gedanken, das bisher schädliche, zu Verformung des Gebisses führende Lutschbedürfnis dazu auszunützen, um nicht nur diese dauernden Kieferverbildungen zu verhindern, sondern auch bestehende in einem der Behandlung bisher nicht zugänglichen Alter zu beheben. Damit werden Frühbehandlung und Prophylaxe in das denkbar günstigste Alter bei geringstem Kostenaufwand und größtmöglicher sozialgesundheitlicher Auswirkungsmöglichkeit vorverlegt. Zugleich wird jede Mutter von ihrem seelischen Konflikt, die beruhigende Unart abzustellen oder zu dulden, befreit. Weiteste Verbreitung dieser segensreichen Neuerung durch den Arzt in allen Kreisen, denen die Betreuung des Kindes von Geburt an obliegt, ist geboten.

Summary: What every Doctor should know about the Orthopaedics of the Jaw in Childhood. With the institution of functional jaw orthopaedics (FJO, *Andresen-Häupl*) and the development of the regulating plate as a universal apparatus *(A. M. Schwarz)*, both in 1936, specific "European Jaw Orthopaedics" began. The field owes its present importance in public health to this development. The most common apparatus for timely mass treatment at the age when the second teeth are cut, and when every 4th to 5th child needs treatment, is discussed.

As a final development of FJO the apparatuses developed by *Muller-Balters* are discussed: a mouth piece for the bottle-fed infant and a comforter for the little child. The apparatuses which are adapted to the breast nipple and the "Activator" of FJO are based on the idea that the need for sucking which was previously harmful and caused deformation of the teeth could be used not only to prevent these lasting deformations of the jaw but also to cure them, at an age which was hitherto resistant to treatment. In this way early treatment and prophylaxis are carried out at the most favourable age with the least expense and greatest possible effect on public health. At the same time every mother is relieved from the psychological conflict about whether to prevent or to tolerate the irritating bad habit. Widest distribution of this novelty by the physician in those circles is recommended who are concerned with infant care right from birth onward.

Résumé: Ce que tout médecin doit savoir de l'orthopédie maxillaire dans l'enfance. Avec l'introduction de l'orthopédie maxillaire fonctionnelle (Andresen-Häupl) et le perfectionnement de la plaque régulatrice en appareil universel (A. M. Schwarz), les deux en 1936, une orthopédie maxillaire spécifiquement « européenne » a fait son apparition. C'est à elle que la spécialité doit son expansion actuelle dans le domaine de l'hygiène sociale. L'auteur rend compte des appareils les plus usités pour un traitement opportun sur une grande échelle dès l'âge des dents de lait — un enfant sur 4 ou 5 nécessite un traitement!

En fait de derniers progrès réalisés en orthopédie maxillaire fonctionnelle, l'auteur discute les appareils Nuk mis au point par Müller-Balters: une embouchure pour le nourrisson allaité au biberon et une sucette pour l'enfant du premier âge. Les appareils qui se rapprochent du mamelon d'une part, de l'« activateur » de l'orthopédie maxillaire fonctionnelle d'autre part, ont pour base d'utiliser le besoin de sucer et aboutissant à la déformation de la denture et d'empêcher non seulement ces déformations maxillaires permanentes, mais encore de supprimer, à un âge à ce jour inaccessible au traitement, des déformations confirmées. Ainsi sont anticipés le traitement précoce et la prophylaxie en les situant à un âge le plus favorable possible, où les frais sont les plus réduits et les possibilités d'hygiène sociale les plus grandes. En même temps, chaque mère est délivrée de son conflit intérieur devant le dilemme: supprimer ou tolérer cette vilaine habitude. Ainsi s'impose la plus vaste diffusion par le médecin de cette très heureuse innovation dans tous les milieux auxquels incombent les soins à donner à l'enfant dès sa naissance.

Gerade vor 25 Jahren hat der jüngst verstorbene Pionier der Funktions-Kiefer-Orthopädie *Häupl* den von seinem Freund *Andresen* wieder erfundenen „Aktivator", mit einer überzeugenden biologischen Grundlage untermauert, der Öffentlichkeit übergeben. Der seiner Zeit weit vorausgeeilte erste Entdecker *Robin* war ja als „verschrobener Einzelgänger" in Vergessenheit geraten. Zu gleicher Zeit hat der Schreiber dieser Zeilen von der Erprobung der zu einem Universalgerät entwickelten, bis dahin vielumstrittenen abnehmbaren „Regulierungsplatte" erste Mitteilung

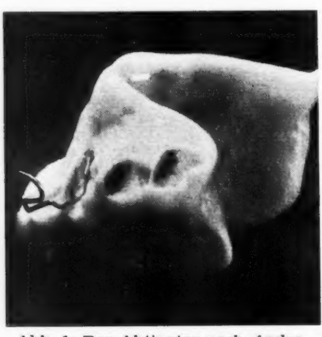


Abb. 1: Der Aktivator nach *Andresen-Häupl* zur Entwicklung des rückverlagerten Unterkiefers und Richtigstellung der vorstehenden oberen Frontzähne.

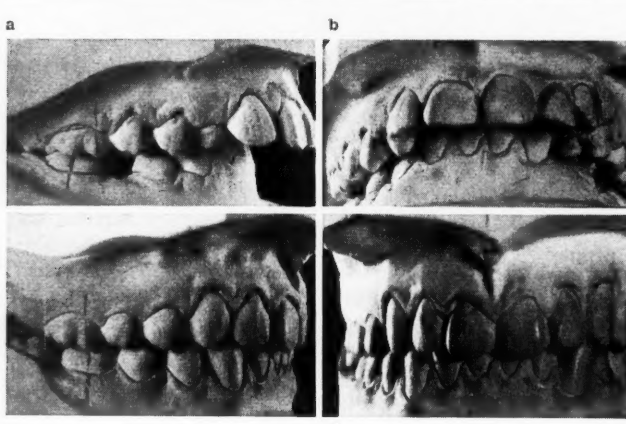


Abb. 3: Abwandlung des Aktivators zu einem hauptsächlich am Draht bestehenden „federnden Gebißformer" nach *Bimler*, zur Kieferverbreiterung, Richtigstellung der Front und Vorbringen des Unterkiefers.



Abb. 2: Plattengerät nach *A. M. Schwarz*. Oben: Für den Oberkiefer zur Verbreiterung (mittels eingebauter Schraube), Richtigstellung der Frontzähne und zur Vorwärtsentwicklung des Unterkiefers mit Hilfe einer hier vorne angebrachten schiefen Ebene, seitliche „Pfeilklammern" zur Sicherung des Plattensitzes. Unten: Für den Unterkiefer zum Rückschub der rechten Mahlzähne zwecks Platzbeschaffung für den 2. Backenzahn (gleichfalls mit Hilfe einer eingebauten Schraube).

a b



c d

Abb. 4a—d: Die mit den Geräten Abb. 1—3 erzielbaren Erfolge. a—b) verkrüppeltes Gebiß eines 10j. Knaben; c—d) das Gebiß nach Behandlung im Alter von 13 Jahren. (Aus *A. M. Schwarz*, Lehrgang der Gebißregelung, Bd. II, 1956.)

gemacht und ihre biologische Überlegenheit gegenüber den damals üblichen festsitzenden Metallgeräten nachgewiesen.

Diese beiden Veröffentlichungen haben in Fachkreisen stärksten Widerhall gefunden und eine grundlegende Wandlung der Kieferorthopädie zur Folge gehabt. Heute dürfen wir rückblickend mit Genugtuung feststellen, daß damit die umwälzende Entwicklung einer spezifischen „europäischen" Kieferorthopädie einsetzte, deren bezeichnendstes Merkmal ihre sozialgesundheitliche Ausrichtung ist.

Dieses stolze 25jährige Jubiläum einer der segensreichsten Neuerungen im Rahmen der vorbeugenden Zahn- und Kieferheilkunde sollte nicht nur von uns Zahnärzten gefeiert werden. Es geht besonders auch alle jene Ärzte und Pflegepersonen bis zu jeder jungen Mutter an, die es mit Kindern, von ihrer Geburt an, zu tun hat.

Es darf wohl auch als in Ärztekreisen außerhalb der Zahnheilkunde bekannt vorausgesetzt werden, daß mit Hilfe dieser a b n e h m b a r e n, h a u p t s ä c h l i c h n a c h t s - ü b e r z u t r a g e n d e n G e r ä t e nicht nur falsche Zahnstellungen beseitigt, sondern vor allem auch die mißgestalteten Kieferknochen orthopädisch richtiggestellt werden (Abb. 1—4). Das „Geraderichten von Zähnen", die Orthodontie, hat sich solcherart zur „Kiefer-Orthopädie" entwickelt.

Weniger bekannt mag sein, daß erst mit Hilfe dieser Geräte die althergebrachte Behandlungsweise der einzementierten Metallgeräte — von wenigen Zahnärzten aus Liebhaberei gegen hohes Honorar an Kindern wohlhabender Kreise als Luxusbehandlung ausgeübt — zu einem den anderen Großdisziplinen der Kieferheilkunde gleichwertigen Teilgebiet ausgeweitet wurde. Sie ist heute den breitesten Bevölkerungsschichten eines durch zwei Weltkriege verarmten Europas zugänglich und wird in sozialgesundheitlichen Massenbehandlungsstätten betrieben, denen die staatlichen Krankenkassen Beiträge leisten. Kein kieferverkrüppeltes Kind — und durchschnittlich jedes vierte bis fünfte ist behandlungsbedürftig! — braucht heute — etwa in Deutschland oder Österreich, von den europäischen Oststaaten mit ihrer verstaatlichten Gesundheitspflege nicht zu sprechen — unversorgt aufzuwachsen.

Der Schreiber dieser Zeilen hat vor einigen Jahren in Form von „1 0 G e b o t e n d e r K i e f e r o r t h o p ä d i e f ü r d e n Z a h n a r z t" Winke zur rechtzeitigen Erfassung der behandlungsbedürftigen Kinder herausgegeben, von denen die für den Nichtzahnarzt wissenswerten hier wiedergegeben seien:

„1. Die Kieferorthopädie ist die großzügigste Vorbeugungsmaßnahme der Zahnheilkunde gegenüber dem vorzeitigen Gebißverfall und dessen schweren Folgezuständen für die Allgemeingesundheit. Die kosmetische Verbesserung, wenngleich für den Patienten auch oft von schicksalhafter Bedeutung, ist nur ein willkommener Nebenerfolg. Denke daran, daß mindestens jedes fünfte Kind kieferorthopädisch behandlungsbedürftig ist.

2. Veranlasse die Eltern, bei jeder wirklichen oder auch nur vermeintlichen Abweichung vom Normalen des noch wachsenden Gebisses den Kieferorthopäden aufzusuchen: besonders bei verkehrtem Frontzahnüberbiß schon im Milchgebißalter! In einem solchen Fall ja nicht auf einen möglichen Ausgleich beim Zahnwechsel warten! Jedes Jahr Zuwarten bedeutet größere Gefahr einer schweren, oft nur noch chirurgisch behebbaren Progenie.

3. Bei sonstiger unregelmäßiger Stellung der bleibenden Schneidezähne (Spitzfront, Platzmangel, Deckbiß, Drehungen, Lückenbildung, offenem Biß) ziehe den Kieferorthopäden ehestens, also gleich nach Durchbruch der falsch stehenden Zähne, zu Rate! Nicht auf ein mögliches „Auswachsen" bis zum beendeten Zahnwechsel warten! Bestes kieferorthopädisches Behandlungsalter für die allermeisten Fälle ist das Wechselgebißalter. B i s z u m v o l l e n d e t e n Z a h n w e c h s e l z u v e r t r ö s t e n, m u ß d e n m e i s t e n A n o m a l i e n g e g e n ü b e r a l s K u n s t f e h l e r v e r u r t e i l t w e r d e n!

4. Die Frontzähne des Milchgebisses sollen schon beim Durchbruch lückig stehen; wenn nicht, ist das fast immer ein Zeichen von künftigem Platzmangel der bleibenden Zähne. Mache die Eltern darauf aufmerksam!

5. Dringe auf Abgewöhnung der Mundatmung (Nasenarzt!).

6. Hilf dem Kieferorthopäden den natürlichen Widerstand der Eltern und Patienten gegen das Ziehen gesunder Zähne als

kieferorthopädische Maßnahme überwinden. Das Ziehen von bleibenden Zähnen, gewöhnlich Prämolaren, ist in vielen Fällen eine wohlbegründete, bestmögliche kieferorthopädische Maßnahme, nicht nur bei Platzmangel, sondern manchmal auch als Ausgleich falscher Bißlagen; befürworte diese Maßnahme besonders dann, wenn groß angelegte Weisheitszahnkeime vorhanden sind und diese gar Platzmangel aufweisen. Das Ziehen eines Prämolaren ist diesfalls ein Vorbeugungsmittel gegen erschwerten Durchbruch oder Verkeilung geneigt stehender 8er Keime; diese Zähne kommen sodann unter günstigeren Erhaltungsbedingungen hoch und sind fürs spätere Leben viel wertvoller (hinterer Brückenpfeiler, Vermeidung einer Freiendprothese) als ein Prämolar; bevor du aber einen Prämolar wegen Platzmangel ziehst, berate dich mit dem Kieferorthopäden! Denn oft geht der geschaffene Platz durch Zusammenrücken der Nachbarn wieder verloren, bevor der Zahn, zu dessen Gunsten gezogen wurde, in die Lücke eingewachsen ist.

7. Eckzähne sind für das spätere Leben (stärkste Brückenpfeiler!) besonders wertvoll. Ziehe daher nie einen außer der Reihe durchgebrochenen Eckzahn, sondern an seiner Stelle einen weniger wertvollen Prämolar oder unter Umständen auch einen seitlichen Schneidezahn. Wegen Einstellung des Eckzahns an seinen richtigen Platz berate dich mit dem Kieferorthopäden.

8. 6er, die voraussichtlich über Jahrzehnte erhaltungsfähig sind, dürfen aus kieferorthopädischen Gründen nicht gezogen werden. Nicht erhaltungsfähige aber oder pulpentote 6er sollen, falls gut entwickelte 8er-Keime vorhanden sind, unbedingt eher gezogen werden als andere gesunde bleibende Zähne. Der richtigste

Abb. 5: Der Nuk-Sauger.

Abb. 5b: Seitenansicht mit Erklärung der Formbestandteile.

Abb. 5c—d: Die Lage des Sauglochs. Es liegt gaumenwärts, nicht an der Spitze. Vorteile: Die Milch wird über den Gaumen verteilt und dadurch besser eingespeichelt (Anreiz der Drüsensekretion, Vorverdauung), dadurch bessere Verwertung der Nahrung und Entlastung des Magens, keine Magen- und Darmstörungen (bei Verwendung dickflüssiger Nahrung Saugloch mit erhitzter Nadel etwas erweitern).

Abb. 5e—g: Eine Brustwarze, e) in Ruhe, f) unmittelbar nach Einwirkung des Unterkiefers (Melkvorgang durch Vor- und Rückschub des Unterkiefers), g) unmittelbar nach Einwirkung des Unterkiefers und des Saugraumes (Melken und Saugen). Man beachte, wie der Kopf des Nuk-Saugers der Gestalt g der mütterlichen Brustwarze während der Nahrungsaufnahme nachgebildet ist. (Nach einer Versuchsanordnung von *Balters*-..........)

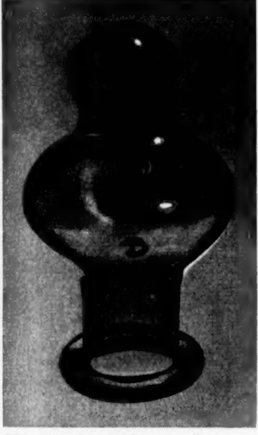


Abb. 5a: Ansicht von oben.



Abb. 5b



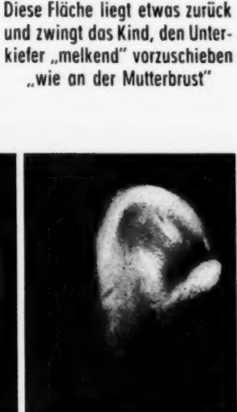


Abb. 5e—g

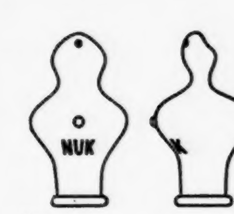


Abb. 5c—d



Abb. 6a₁



Abb 6a₂



Abb. 6b₁

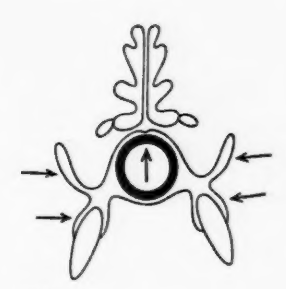


Abb. 6b₂

Abb. 6: Der Unterschied in der Wirkungsweise des Nuk-Saugers (a_1, b_1), verglichen mit der alten Saugerform (a_2, b_2).

Abb. 6a_1 u. a_2: Der schmale Hals (a_1) erlaubt weniger Milchzufluß, der Lippenschluß ist vollkommener als in a_2, daher Kräftigung der Lippenmuskeln. Die gewohnheitsmäßig offene Mundhaltung, die zu Mundatmung verleitet, wird verhindert.

Der Unterkiefer gleitet entlang der Unterfläche des Kopfes nach vorn und melkt aus dieser Ausgangsstellung im Zug nach hinten die Milch aus dem Kopf (Anregung des Längenwachstums des Unterkiefers aus der physiologischen Rückbiß-Stellung des Neugeborenen nach vorne zur richtigen Lagebeziehung zum Oberkiefer). Beim alten Sauger (a_2) fällt diese Wirkung weg, der reflektorische angeborene Melkvorgang erlischt, da schon bei gelindem Kieferdruck zuviel Milch in den Mund gelangt. Aus dem natürlichen „Melkling" wird ein unnatürlicher „Trinkling".

Die der Kieferentwicklung dienende natürliche Muskelarbeit, das 50fache gegenüber der hergebrachten Flaschenernährung mit dem alten Saugertyp, wird unterlassen.

Die Wandungen des Nuk-Saugers sind dicker als die des gewöhnlichen Gummisaugerkörpers. Dadurch muß der Säugling kräftiger arbeiten und bekommt dabei weniger Milch beim einzelnen Saugakt, ganz so, wie bei natürlicher Brustnahrung. Er ermüdet in gleicher Weise nach richtig dosierter Nahrungsmenge wie an der Brust, gewöhnt sich nicht zuviel Trinken an. Daher kein Erbrechen, kein Luftschlucken, die einzelnen Milchmengen bei jedem Melk-Saug-Akt werden mit mehr Speichel untermischt, also weitgehende Angleichung an die natürliche Brustnahrung mit allen ihren großen Vorteilen für die Allgemeingesundheit und das Wohlbefinden des Säuglings.

Abb. b_1 u. b_2: Die querbreite Form des Kopfes (b_1) mit der unteren Höhlung für die Zunge verbreitert beim Zungendruck die Breitenentwicklung der Kiefer und des Gaumens, somit mittelbar auch der Nasenhöhle. b_2 zeigt den runden Querschnitt des bisher üblichen Saugkörpers, der keine Breitenwirkung hat. Die schädliche Höhenwirkung (Pfeil) fördert zusammen mit dem seitlichen Wangendruck die Ausbildung von Schmalkiefer, hohem Gaumen und enger Nasenhöhle. Die runde Saugerform leitet unmittelbar zum Daumenlutschen über, da ein ganz ähnliches bald lustbetontes Körpergefühl aufkommt, ganz anders als das durch den Nuk-Sauger erzeugte Körpergefühl. Säuglinge, die den Nuk-Sauger gewohnt sind, verweigern daher bald die Nahrungsaufnahme mit dem gewöhnlichen Sauger. Dagegen besteht keine Schwierigkeit bei Mischnahrung (teils Flasche, teils Mutterbrust), womit die weitgehende Gleichartigkeit der Nahrungsaufnahme mit Brust und Nuk-Sauger bewiesen wird.

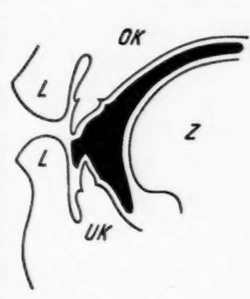


Abb. 7c

Abb. 7: Der Nuk-Beruhigungssauger = Nuk-Kieferformer; er wird in zwei Größen erzeugt: für Säuglinge bis 1½ Jahren und für Kleinkinder von 1½ bis 6 Jahren; hat ähnliche Form wie der Kopf des Saugers; a) Seitenansicht; b) in Gebrauch: rechts unten Längsdurchschnitt durch ein Kiefermodell mit der Lage des Gerätes im Mund; man vergleiche seine Lage mit 7c (S. 603), der schematischen Zeichnung eines Kieferlängsschnittes mit dem Aktivator (dunkel getönt) der Abb. 1 im Mund. Man kann das Gerät also als G u m m i - A k t i v a t o r bezeichnen, und seine Wirkung ist auch die gleiche; siehe seine Wirkung bei Behandlung eines durch Daumenlutschen verbildeten Gebisses, b) links oben vor, rechts oben nach Behandlung; links unten der Längsschnitt durch das Gebiß vor Behandlung; der Längsschnitt rechts unten zeigt den durch das Gerät in vorgerückter Lage gehaltenen Unterkiefer, den sanften Dauerdruck der Mundplatte auf Lippen und Oberkiefer und die in leichter Dauerspannung geschlossen gehaltenen Lippen. Der oben rechts gezeigte Behandlungserfolg des Gebisses links oben ist der Sammlung *Balters* entnommen. Der Lippenschild des Kieferformers läßt sich je nach dem Ausmaß der ursprünglichen Spitzfrontstellung der Schneidezähne und im Laufe der Verbesserung der Zahn- und Kieferstellung verstellen.



Abb. 7a

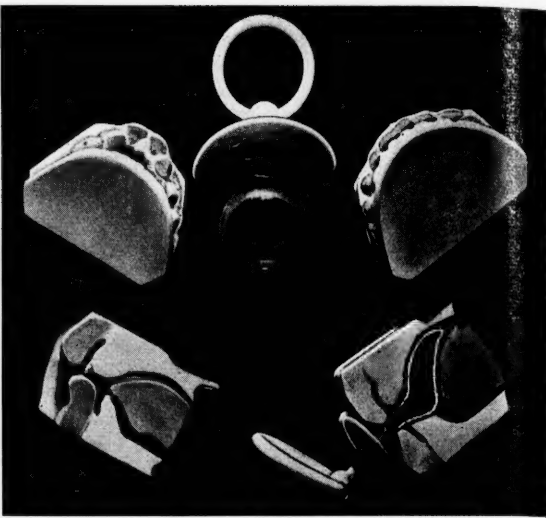
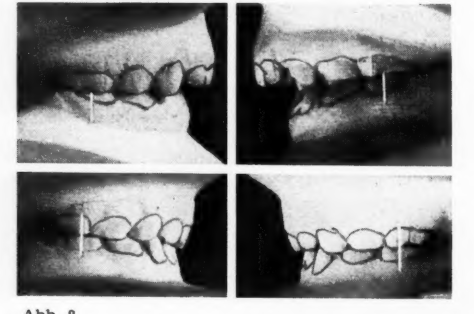


Abb. 7b





a b c d

Abb. 8

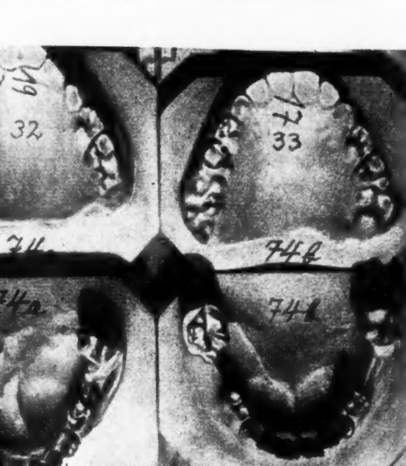


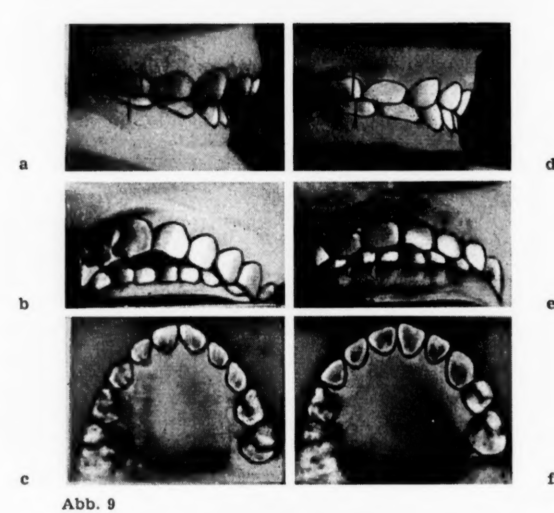
Abb. 8e



Abb. 8f

Abb. 8: Behandlungsergebnisse mit dem Nuk-Kieferformer aus der Sammlung *Müller*. a—b): Die Verbesserung der Bißlage. c—d): Rücklage des Unterkiefers; verbliebene Rücklage des Unterkiefers (beim Neugeborenen normal), verstärkt durch Daumenlutschen; 4j. Mädchen. c)—d): Nach einjährigem Tragen des Nuk-Formers; Unterkiefer in Regelbißstellung, die große Schneidezahnstufe verschwunden.

Abb. 8e—8f: Verbesserung der Zahnbogenform und des offenen Bisses. e): links der Spitzbogen bei Schmalkiefer als Lutschfolge (bei einem 4½j. Kind), rechts derselbe Zahnbogen nach 2½j. Tragen des Gerätes. f): derselbe Kiefer, links vor, rechts nach Behandlung; der lutschoffene Biß zu regelrechtem Frontüberbiß umgestaltet.



a b c d e f

Abb. 9



Abb. 9g

Abb. 9a—9c: Kiefermodell eines 2j. Knaben; d)—f): nach 1j. Tragen des Nuk-Gerätes.

Abb. 9g: Gebiß des 8j. Man beachte besonders auch die Verbesserung der Bißlage innerhalb eines Jahres (von a—d).

Zeitpunkt ist für untere 6er im allgemeinen der bevorstehende Durchbruch der 7er. Bei den oberen darf man eher zuwarten. Achte darauf, daß das Ziehen jedes Zahnes im noch wachsenden Gebiß, auch das vorzeitige Ziehen von Milchzähnen, besonders aber das Ziehen eines 6ers, immer eine kieferorthopädische Aufgabe an dich stellt, weil durch den Zahnverlust fast immer Wanderungsvorgänge ausgelöst werden, deren schädliche Folgen für die Verzahnung des fertigen Gebisses kieferorthopädisch ehestens ausgeglichen werden müssen.

9. Tritt auch du bei den Eltern für die neuzeitlichen abnehmbaren kieferorthopädischen Geräte, die oft nur nachtsüber getragen werden müssen, ein. Sie sind keine Notmaßnahme, sondern j e d e m f e s t s i t z e n d e n G e r ä t d u r c h i h r e b i o l o g i s c h b e s o n d e r s g ü n s t i g e W i r k u n g u n d U n-

schädlichkeit weit überlegen, sie schützen auch viel besser gegen Rückfall und durch Anregung des Speichelflusses auch gegen Karies."

Anschließend sei aber auch begründet, warum diese großartige Entwicklung eines bis dahin für die Volksgesundheit nebensächlichen Verfahrens auch schon für den Säugling und das Kleinkind segensreich geworden ist. Wer von uns Vätern oder Müttern hat nicht unter dem unlösbaren Widerstreit gelitten, daß der kleine, nervenzermürbende Schreihals ohne den schädlichen Schnuller nicht zu beruhigen ist oder man ihm noch häufiger den Daumen als Beruhigungsmittel zugestehen muß. *Kantorowicz,* dieser von höchsten ärztlichen Idealen erfüllte wahre Helfer der Menschheit auf dem Gebiete der Zahnheilkunde, der Vorkämpfer der planmäßigen Schulzahnpflege und der kieferorthopädischen Frühbehandlung, ist bis heute als nahezu Achtzigjähriger unermüdlich tätig, die Ärzteschaft und die breite Öffentlichkeit über die weittragenden **Schäden der Lutschgewohnheit** in ihrer bisher geübten Form als fast von jedem Kleinkind betriebene Unart aufzuklären.

Haben sich nicht schon Generationen von Zahnärzten den Kopf darüber zerbrochen, wie man den Kindern dieses Übel abgewöhnen könnte? Eine Industrie von Behandlungsmitteln, bei den steifen Ärmeln angefangen, bei Handschuhen mit Stachelfortsätzen aufgehört, ist entstanden, nicht zu sprechen vom Großmutter-Rezept des mit Galle bestrichenen Lutschfingers.

Da verdanken wir gerade um die Jubiläumsfeier dem Aktivatorgedanken *Häupls* eine neueste Erfindung, geradezu eine Krönung seines Aufklärungswerkes, ein Kolumbusei an Genialität: den **Nuk-Sauger** und den **Nuk-Kieferformer** (Abb. 5—9). Sein Grundgedanke: Da für den Säugling das Lutschen bei der heute allgemein üblichen Flaschen-Ernährung lebenswichtig, als Beruhigungsmittel für die Umgebung unerläßlich, dem Kleinkind nur mit einem überdurchschnittlichen Energieaufwand abzugewöhnen ist: warum nicht einfach den Schaden des Lutschens dadurch in Nutzen umwandeln, daß der Lutschkörper als kieferorthopädisches Gerät verbildungshemmend wirkt und da, wo Verbildung schon vorhanden ist, als richtigstellendes Gerät? Und das gerade in der Zeit des stärksten Betätigungs- und Befriedigungsdranges im Bereich des Mundes als des primitivsten, natürlichen Lustorganes des Säuglings und Kleinkindes, also unter Ausnützung gerade jener instinktiv geleisteten funktionellen Mehrarbeit, die sonst zur Mißbildung führt.

Müller-Sulzbach hat in Zusammenarbeit mit *Balters* das Mundstück der Milchflasche und den Beruhigungs-Lutschkörper in diese biologisch vorteilhafte Form gebracht.

Damit ist eine kieferorthopädische Großtat gelungen von gleich umwälzender Bedeutung wie seinerzeit mit der Erfindung des Aktivators als des kieferorthopädischen Gerätes für das Wechselgebiß. Der Aktivator hat die kieferorthopädische Frühbehandlung der alltäglichsten Gebißverbildung, des unterentwickelten, rückverlagerten Unterkiefers und seiner Folgezustände, möglich gemacht, anders gesagt, die rechtzeitige vorbeugende Behandlung der im Wechselgebiß vorgebildeten Verkrüppelung des bleibenden Gebisses. Der Nuk-Sauger und Kieferformer verlegt die vorbeugende Behandlung dieser oft schon bei Geburt vorgeformten Fehlbildung nunmehr in die erste Säuglings- und Kleinkinderzeit. Dabei wird auch der einzige Nutzen, den das Lutschen gesundheitlich aufzuweisen hat, die Verhinderung der überaus schädlichen Mundatmung, weiter gewährleistet. Diese für die Allgemeinentwicklung oft entscheidenden Vorteile bietet ein ebenso wohlfeiler Behelf, wie es der bisherige schädliche Saugkörper und das „Fopperchen" waren, auch für die ärmste Mutter erschwinglich, also das wirklich denkbar idealste Vorbeuge- und Behandlungsmittel auf kieferorthopädischem Gebiete überhaupt.

Diese letzte Abwandlung des Aktivators durch *Müller* und *Balters* mit Vorverlegung seiner segensreichen Wirkung bis zur Geburt ist das dankenswerteste Jubiläumsgeschenk, das der neuzeitlichen europäischen Kieferorthopädie überhaupt gemacht werden konnte. Es ist nun nur noch innigst zu wünschen, daß die Empfehlung dieses Massen-Gebrauchsgegenstandes nicht in der erstickenden und tagtäglich höher anschwellenden Flut von Warenangeboten untergeht, sondern, wie verdient, wirklich bis zum Säuglingspaket der Mutterberatungsstellen und zur letzten Bergbauernhütte hinauf bekannt wird.

Wohl hat die rührige Herstellerfirma schon erwirkt, daß die Nuk-Geräte, wenigstens in Deutschland und Österreich, fast in jeder Drogerie erhältlich sind, aber der wahre Erfolg — für uns Ärzte selbstverständlich nicht materiell, sondern volksgesundheitlich gesehen — ist doch erst dann zu erwarten, wenn die maßgebendsten, beratenden und behandelnden Stellen, der Allgemein-Arzt als Hausarzt, der Kinderarzt und alle Berufstätigen der Säuglings- und Kleinkinderbetreuung von dieser segensreichen Neuerung Kenntnis genommen haben.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. A. Martin Schwarz, Wien IX, Türkenstr. 15.

DK 616.716.8 - 089.23 - 053.2

Aus der I. Med. Klinik des Städt. Krankenhauses München-Schwabing (Chefarzt: Prof. Dr. med. *A. Störmer*)

Tod durch einen Bienenstich

Ein Gutachten

von A. STÖRMER

Zusammenfassung: Mitteilungen über schwere Schocksymptome mit Todesfolge nach einem Bienen- oder Wespenstich sind im Schrifttum nicht häufig verankert. Das Gutachten berichtet über ein derartiges Ereignis, bei dem einige Minuten nach dem Stich in die Augengegend der Tod mit den Zeichen des Lungenödems eintrat. Es handelt sich bei diesen akuten Fällen nicht um die chemisch-toxische Wirkung des Bienenstiches, sondern um eine stürmische Antigen-Antikörperreaktion bei vorangegangener Sensibilisierung durch frühere Stiche wie im vorliegenden Fall. Der schnelle Eintritt des Todes innerhalb einer Stunde ist charakteristisch für Immenstiche nach Allergisierung. Das morphologisch-histologische Bild entspricht dem der akuten hyperergischen Entzündung mit schneller Verquellung des Bindegewebes, Hyperämie der inneren Organe, Lungenödem, Dilatation des rechten Herzens, petechialen Blutungen in allen serösen Häuten, auch den Meningen.

Summary: Death due to a Bee-sting. An Opinion. Reports about severe symptoms of shock leading to death after a sting by a bee or a wasp are infrequent in literature. This is a report on a case in which death with signs of pulmonary oedema occurred a few minutes after a sting in the eye area. In these acute cases there is not a toxic-chemical action by the bee-sting but a violent antigen-antibody reaction after sensitization caused by earlier stings, like in the case under discussion. The rapid death within one hour is typical of this form of bee-sting allergy. The morphological histological picture is that of an acute hyperergic inflammation with rapidly developing oedema of the connective tissue, hyperaemia of the internal organs, pulmonary oedema, dilatation of the right heart, and petechial haemorrhages in all serous membranes including the meninges.

Résumé: Piqûre d'abeille fatale. Une expertise. Les rapports concernant de graves symptômes de choc suivis d'issue fatale, consécutifs à une piqûre d'abeille ou de guêpe, sont rares dans la bibliographie. L'expertise rapporte au sujet d'un événement de ce genre où, quelques minutes après la piqûre dans la région des yeux, la victime succomba en présentant les symptômes de l'œdème pulmonaire. Il s'agit dans ces cas aigus non pas de l'action chimiotoxique exercée par la piqûre d'abeille, mais d'une violente réaction antigène-anticorps avec sensibilisation préalable par d'anciennes piqûres, comme dans le cas présent. L'issue fatale en moins d'une heure est caractéristique pour les piqûres d'abeilles consécutives à une allergisation. Le tableau morphologique-histologique répond à celui de l'inflammation hyperergique aiguë avec gonflement rapide du tissu conjonctif, hyperémie des viscères, œdème pulmonaire, dilatation du cœur droit, hémorragies pétéchiales dans toutes les membranes séreuses, y compris les méninges.

In einem ausführlichen wissenschaftlich begründeten Gutachten soll zu der Frage Stellung genommen werden, ob der Tod des G. tatsächlich durch den Bienenstich herbeigeführt wurde und infolgedessen mit der beruflichen Tätigkeit in ursächlichem Zusammenhang steht.

Dem tödlichen **Unfallereignis** liegt folgender Sachverhalt zugrunde:

Am 18. 5. 1960 hatte *G.* den Auftrag, nachmittags um 17 Uhr seinen Arbeitgeber von dessen in der Gemeinde W. stehenden Bienenständen abzuholen. *G.* parkte seinen Kraftwagen in einer Entfernung von 30—50 m vor dem Bienengarten und ging noch einige Schritte vorwärts, um seine Ankunft durch Rufen zu melden. Seinem sofort zum Wagen kommenden Dienstherrn berichtete er, daß ihn soeben eine Biene am rechten Auge gestochen habe: „Da, jetzt hat mich so ein Biest gestochen." Dabei zeigte er seinem Chef die Einstichstelle unterhalb des rechten Auges. Etwa 100 m nach der sofort erfolgten Abfahrt stellte *G.* plötzlich den Motor des Wagens ab und gab zu verstehen, daß es ihm schlecht sei und daß er sofort austreten müsse. Unverzüglich eilte er seitlich in ein Kornfeld. Sein ihm nachkommender Arbeitgeber sah nur noch, wie *G.* gleich nach vorn umfiel; er fand den Gestürzten mit blauangelaufenem Gesicht in tiefer Bewußtlosigkeit. Nach wenigen Min. trat der Tod ein. — Der etwa 10 Min. später eintreffende Arzt *Dr. A.* konnte nur noch den Tod feststellen. „Am rechten Augenlidrand fand sich ein 1/2 cm großer Blutkranz, die rechte Kopfhälfte war blau gestaut."

Auf Grund dieser exakten Schilderung des traumatischen Ereignisses und der ärztlichen Erhebungen kurz nach Eintritt des Todes kann auch bei Fehlen eines Obduktionsbefundes kein Zweifel bestehen, daß ein Bienenstich am rechten Augenlidrand des *G.* erfolgte. — ***Wegelin*** **hat 1948** auf die schnell auftretenden starken Infiltrate mit Ödem und Verquellung des Bindegewebes hingewiesen, bei der selbst Nekrosen gefunden wurden. Das bullöse Ödem und die Zyanose, die *Dr. A.* bei seiner Ankunft feststellte, deuten auf eine derartige Lokalreaktion hin. Die reich vaskularisierte Gesichtsgegend hat das unmittelbare Eindringen des Bienengiftes in die tieferen Schichten des Unterhautzellgewebes und in das Blut begünstigt, ein Umstand, auf den *Kämmerer* (1954) bei ähnlich gelagerten Stichreaktionen hinweist.

Die Annahme einer anderen Todesursache verliert durch diese Erörterungen an Boden. *G.* war zudem, wie *Dr. A.* ausdrücklich betont, ein gesunder Mann von „sportlicher Konstitution", der in den letzten Jahren keine ernste Krankheit durchgemacht hatte und nur gelegentlich wegen leichter katarrhalischer Infekte Rezeptverordnungen benötigte. Auch hatte *Dr. A.* sich 5 Stunden vor dem tödlichen Ereignis mit *G.* am Hauseingang unterhalten und „dabei keinerlei Krankheitszeichen empfunden".

Es erhebt sich nunmehr die Frage, ob ein solches akutes Todesereignis innerhalb weniger Minuten nach einem einzigen Bienenstich wissenschaftlich begründbar ist.

Man weiß durch die Arbeiten von *Fleckenstein* (1949) und *Fleckenstein* u. *Gayer* (1950), daß **Bienengift** (ebenso wie Schlangengift) bei weitem das stärkste bisher bekannte De-

hydrasengift ist und in den Hauptweg des oxydativen Stoffabbaues hemmend eingreift, darüber hinaus örtliche Effekte mit Entzündung, Ödem und Nekrose entwickelt und resorptive Giftwirkungen, wie Kollaps, zentralnervöse Störungen, Kapillarschädigung, toxische Parenchymschädigung, entfaltet. Ist man auch geneigt, derartige Vorgänge bei dem schnellen Tod des G. anzunehmen, so stößt die Erklärung eines derart akuten Schocksyndroms allein durch die chemische bzw. toxische Einwirkung eines einzigen Bienenstiches auf berechtigte Zweifel. Nach *Hansen* führt erst eine Vielzahl von Stichen beim Erwachsenen normalerweise zum Tod infolge des toxischen Gifteffektes, erst der massive Insult von 400—500 Stichen soll tödlich wirken. Bei G. hat es sich aber mit größter Wahrscheinlichkeit nur um einen einzigen Stich gehandelt. Auch *Bodechtel* nimmt an, daß organneurologische Symptome nach Bienen- und Wespenstichen erst möglich sind, wenn der Betreffende von mehreren dieser Insekten gestochen bzw. von einem Schwarm überfallen worden ist (60—100 Stiche). Für den dann protrahierten Ablauf neurologischer Störungen kommt nach *Bodechtel* die hemmende Einwirkung auf den Dehydrasenanteil des oxydativen Stoffwechsels in Frage, während für die Entstehung neurologischer Symptome nach einem Stich eine allergische Reaktion anzunehmen ist.

Können experimentelle und toxikologische Studien keine genügende Antwort auf die gestellte Frage geben, so scheint es zweckmäßig, **das klinische Erfahrungsgut** stärker zu Rate zu ziehen: Zweifellos werden dramatische Ereignisse dieser Art oft verkannt und irrtümlich als Vergiftung, Herzinfarkt, Koronarthrombose usw. gedeutet.

Man findet aber im Schrifttum immer wieder Mitteilungen über schwerste Schocksymptome mit Todesfolge nach einem Bienen- oder Wespenstich (*Kämmerer* [1954], *Hansen* [1957], *Moeschlin* [1959]). So hat *G. Ackermann* (1948) aus der Lübecker Klinik von *Hansen* im Rahmen seiner ausführlichen Studien über die Bienengiftallergie auch 2 Fälle der Literatur angeführt, wo nach einem Bienenstich der Tod innerhalb kürzester Zeit eintrat:

1. „Entzündung, Rötung, Schwellung bis zur Gewebsnekrose am Ort des Bienenstiches. Tod nach einem Stich (in ein Blutgefäß?); in tabula starke Hyperämie der Hirnhäute" und

2. „Bienenstich in die rechte Halsseite. Brustbeklemmung, Atemnot, Zyanose. Tod nach 20 Min."

Ähnlich das Ereignis, über das *Both* (1939) berichtete:

Exitus im Lungenödem durch Stich eines einzigen Insektes, wobei „unglücklicherweise der Stich intravenös erfolgte", oder

die Mitteilung von *J. Kuna* (1960):

Bienenstich in die Ohrmuschel, Verwirrtheit, Schweißausbruch, Zyanose, Atemnot, Schaum vor dem Mund, präkordiale Angstzustände, *Cheyne-Stokes*-Atmung; trotz ärztlicher Maßnahmen Tod nach 45 Min.

Im nordischen Schrifttum berichtete *Arntzen* (1933) über 4 Fälle, bei denen nach Wespenstich beängstigende schockartige Symptome auftraten mit tödlichem Ausgang bei 2 Probanden. Eine schwedische Publikation von *S. O. Berlin* stellt (1953) im Rahmen eines schweren anaphylaktischen Schocks Herzkomplikationen nach Bienen- resp. Wespenstich in den Vordergrund, wobei eine nach 10 Min. auftretende Flimmerarrhythmie mit mindestens von 5 verschiedenen Stellen ausgehenden Extrasystolen zum Tode führte und die Sektion eine Myomalazie an der Vorderwand der linken Herzkammer aufwies. Es werden allergische Vorgänge in der Herzmuskulatur und den Herzkranzgefäßen als Ausdruck des anaphylaktischen Vorganges postuliert. In seiner Dissertation schildert *Halparin* (1936) ein Todesereignis, das 20 Min. nach Wespenstich in die Halsseite erfolgte, und führt 3 weitere autoptisch verifizierte an, bei denen die akute Lungenblähung das hervorstechendste Symptom bildete.

Bessere Einblicke als die meist kurzen Literaturhinweise über einzelne Ereignisse in den deutschsprachigen Handbüchern der Allergie und Toxikologie vermittelt eine Studie von *H. M. Parrish*, der die in den Jahren 1950 bis 1954 in den USA gemeldeten Todesfälle nach Insektenstichen (an Hand der Statistik des US Health Service, Washington) überprüfte und unter den 215 Gesamttodesfällen 52 durch Bienen-, 21 durch Wespenstiche bedingt feststellte. Insgesamt betrug die Zahl der Todesfälle, die durch die Spezies der Hymenopteren verursacht war, 86 = 40% aller Fälle. Dabei ereigneten sich im Gegensatz zu allen durch andere Insektenstiche verursachten tödlichen Ereignissen die meisten Todesfälle nach Immenstichen innerhalb einer Stunde, gewöhnlich innerhalb von 15—30 Minuten (88% der 75 Fälle, bei denen die Zeitspanne bis zum Tode bekannt war, innerhalb einer Stunde, insgesamt 96% aller Fälle innerhalb von 5 Stunden).

Diese Berichte, die noch durch weitere Einzelbeispiele ergänzt werden könnten, schildern in weitgehender Übereinstimmung den raschen Tod nach Bienenstich, wie er bei G. zur Beobachtung kam.

Offenbar handelt es sich bei diesen Todesfällen in unmittelbarem Anschluß an den Immenstich nicht so sehr um eine chemisch-toxische Wirkung des Bienengiftes, sondern um eine Anaphylaxie gegen Bestandteile des Bienensekretes, die als stürmische **Antigen-Antikörper-Reaktion** abläuft. Man darf annehmen, daß bei den klinisch schweren Fällen eine Sensibilisierung durch frühere Stiche vorausging, wie auch bei dem Kranken von *Kuna*, bei dem sich 6 Monate vor dem tödlichen Ereignis nach einem Bienenstich ein schweres Krankheitsbild mit Pulslosigkeit, beginnendem Lungenödem usw. entwickelt hatte. Wie der Hausarzt *Dr. A.* berichtete, hat G. 1937 im gleichen Bienengarten einen Oberlippenstich durch eine Biene erhalten, er ist dabei so schnell kollabiert, „daß er nicht mehr das Gartenhaus erreichen konnte". — Auch später, nach seiner Rückkehr aus der Kriegsgefangenschaft, wurde er gelegentlich gestochen, „wobei es ihm jedesmal so schlecht wurde, daß er sich hinlegen mußte". Diese Ereignisse, die sog. Schockfragmente darstellten, gaben Anlaß, eine Desensibilisierung mit Forapin vorzuschlagen (*Ackermann* [1955]), eine sinnreiche Maßnahme, die G. leider ablehnte. Diese durch vorausgegangene Stiche hervorgerufene Überempfindlichkeit dürfte bei G. jedenfalls schicksalhafter geworden sein als eine evtl. in Betracht kommende angeborene spezifische Allergie, die vielleicht beim ersten Stich (Ereignis 1937) eine Rolle spielte.

In diesem Zusammenhang ist die Tatsache wichtig, daß in dem bereits erwähnten amerikanischen Beobachtungsgut von 86 Todesfällen nach Immenstich nur 7% der tödlichen Ereignisse Probanden betraf, die jünger als 20 Jahre waren. Bekanntlich werden Kinder häufiger gestochen als Erwachsene (abgesehen von Imkern, die meist eine erworbene Anergie besitzen). Die angeborene Überempfindlichkeit gegen Gifte der Hymenopteragruppe dürfte nicht sehr verbreitet sein.

Die anaphylaktische Grundlage des schnellen Todes des G. wird so durch **immunbiologische Vorgänge** verständlich. Neben dem Befund an der Stichstelle, dem Invasionsort des Antigens mit typischer Gewebsreaktion im Sinne des *Arthus*schen Phänomens, ist es durch eine langsam sich steigernde Überempfindlichkeit durch wiederholte Inokulationen zu schweren Allgemeinreaktionen gekommen, die zum baldigen Kreislaufkollaps geführt haben. Eine Symptomatik, wie sie sich bei dem Todesereignis des G. bot, ist bei entsprechenden Fällen immer wieder beschrieben worden; meist stehen Schüttelfrost, Erbrechen, Lid- und Glottisödem, asthmatischer Stridor und Lungenödem, universelle Urtikaria, Krämpfe, Durchfälle, Bewußtlosigkeit im Vorder-

grund. 1950 berichteten *Paul* u. *Prestley* über einen Kranken, der schwer kollabiert und bewußtlos nach einem Wespenstich in die Oberlippe eingeliefert wurde und bei dem nur eine intensive Kreislauftherapie die bedrohliche Situation beherrschen konnte. 24 Stunden blieben aber blutige Diarrhöen. Man ist geneigt, dem Beschwerdebild des G., der bei beginnendem Kollaps wohl infolge intestinaler Hyperämie Stuhldrang verspürte, eine entsprechende Deutung zu geben.

Mit dieser Annahme werden bereits die **pathologisch-anatomischen Befunde** berührt, die nach Bienen- und Wespenstichen erhoben wurden. *Wegelin* verwies als erster 1948 auf die Ähnlichkeit des histologischen Bildes des Bienenstiches mit allergisch-hyperergischen Entzündungen. Bei seinen 4 Beobachtungen eines raschen Todes nach Bienen- resp. Wespenstich, ein Fall erlag nach zweimaligen Schockfragmenten beim 3. Stich (!) dem tödlichen Schock nach 15—20 Minuten, betont er die schnellen und starken Infiltrationen, Ödeme und Verquellungen des Bindegewebes als Ausdruck der sofort einsetzenden Transsudation aus den Blutkapillaren. Als regelmäßigen Befund nennt er eine auffällige Hyperämie der inneren Organe, Lungenblähung, Ödeme der Lungen und des Kehlkopfes, Dilatation besonders des rechten Herzens, petechiale Blutungen in Haut, Schleimhäute, auch seröse Häute, regelmäßig auch in das Gehirn und die stark kapillarisierten Meningen. Auch Blutungen und Nekrosen in die Zona reticularis der Nebennieren (*Kuna* [1960]) können schicksalhaft werden. Man geht nicht fehl, den innerhalb von Minuten eingetretenen Tod des G. durch ähnliche stürmische Organreaktionen zu erklären. Die blaurote Gesichtsfarbe der sofort Bewußtlosen ist am ehesten auf eine akute Lungenblähung und ein bullöses Ödem des Kehlkopfes zurückzuführen, und man erinnert sich, daß solche Befunde stets erhoben wurden, wenn der Einstich im Gesicht oder am Hals erfolgte. Schon *Flury* wies 1923 und 1929 auf derartige Ereignisse hin, wenn ein einziger Stich bei besonders unglücklicher von Rachen- und Glottisödem gefolgter Lokalisation den Tod herbeiführte. Allerdings war für *Flury* wohl mehr das mechanische Moment des Traumas entscheidend. Blutungen in den Magen und Dünndarm, wie sie *Wegelin* gleichfalls bei seinen Sektionen sah, haben möglicherweise bei G. auch vorgelegen; sie können eine Erklärung für den plötzlichen Stuhldrang geben. Neben einer histaminartigen Wirkung des Bienengiftes (akute Lungenblähung) nimmt *Rößle* noch neurotoxische und hämotoxische Effekte an. Sicherlich kommt dem Histamin, das nach *Feldberg* u. *Kellaway* durch Bienen- und Wespengift in Lungen und Leber freigemacht wird, für die Auslösung der schweren allergischen Reaktion eine wesentliche Rolle zu.

Mit diesen klinischen und morphologischen Kriterien, wie sie besonders bei den schnellen Todesfällen nach Bienen- und Wespenstich erhoben wurden, sind eindeutige Beziehungen zu dem tödlichen Unfall des G. gegeben:

G. befand sich in einem Stadium der Überempfindlichkeit gegen Bienengift, nachdem frühere Stiche zu Schockfragmenten geführt hatten.

Am 18. 5. 1960 erfolgte der zum Tod führende Bienenstich am Augenlidrand. Das Todesereignis innerhalb weniger Minuten ist als eine stürmische anaphylaktische Reaktion des hyperergischen Organismus zu deuten.

Der Ablauf der Schocksymptomatik entspricht den im Schrifttum verankerten und durch Obduktionsbefunde erhärteten Krankheitsbildern.

Schrifttum: Ackermann, G.: Arch. Derm. Syph. (Berl.), 186 (1948), S. 596—611; Münch. med. Wschr. (1955), 11, S. 336. — Arntzen: Norsk. Mag. Laegevidensk., 94 (1933), S. 160. — Berlin, S. O.: Sv. Läkartidn. (1953), S. 1071 bis 1081. — Bodechtel, G.: Münch. med. Wschr. (1958), 47, S. 1860. — Both, B.: Samml. Vergiftungsf. A (1939), 10, S. 111. — Fleckenstein: Arch. exp. Path. Pharmak., 208 (1949), S. 189. — Fleckenstein u. Gayer: Klin. Wschr., 28 (1950), S. 789. — Flury: Naturwiss., 11 (1923), S. 341. — Flury u. Zanger: Toxikologie (1928). — Halparin: Diss. Basel (1936). — Hansen, K.: Allergie, S. 227—228. Georg Thieme, Stgt. (1957). — Kämmerer, H.: Hdb. inn. Med. Springer Verlag, Bd. VI/I, S. 401—402 (1954). — Kämmerer, H.: Münch. med. Wschr. (1957), 47, S. 1792. — Kuna, J.: Zbl. allg. Path., 100 (1960), S. 461—463. — Moeschlin, S.: Klinik u. Therapie der Vergiftungen. Georg Thieme, Stgt. (1959). — Parrish, H. M.: Arch. intern. Med., 104 (1959), S. 198—207. — Paul u. Prestley: Illinois Med. J., 97 (1950), S. 283. — Rössle, R.: Allergie, S. 1076—1077. Georg Thieme, Stgt. (1957). — Wegelin, C.: Samml. Vergiftungsf. A, 5 (1934), S. 399; Schweiz. med. Wschr. (1948), S. 1253.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. A. Störmer, München 23, Kölner Platz 1.

DK 616 - 036.886 - 022.913.23 : 595.799.008.4

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Marburg/Lahn (Direktor: Prof. Dr. med. *F. Hartmann*)

Beziehungen zwischen Vitalkapazität und dynamischen Atemgrößen

von J. HAMM

Zusammenfassung: An 81 Gesunden und 298 Männern mit Emphysem, Asthma, Silikose, Lungenfibrose, Pleuraschwarten und Thoraxoperationen wurde gezeigt, daß mit dem von *Gaensler* angegebenen „air velocity index" aus prozentualer Vitalkapazität und prozentualem Atemgrenzwert die spirographische Differenzierung von obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen möglich ist. Günstiger ist aber ein weiterer Index aus der exspiratorischen Sekundenkapazität und der Vitalkapazität (jeweils in % der Norm). Die Berechnung solcher Indizes ist nur dann sinnvoll, wenn eine der bekannten Sollwertformeln entsprechend den jeweiligen Verhältnissen modifiziert oder eigene Sollwerte aufgestellt werden. In vielen Fällen kann man darauf verzichten, weil das Verhältnis der Vitalkapazität zu den dynamischen Atemgrößen und die Form der spirographischen Kurve bereits genügend über die Art der vorliegenden Belüftungsstörung orientieren. Die isolierte Messung der zeitunabhängigen Vitalkapazität ist nutzlos und sollte auch in der Praxis durch eine zeitgebundene Atemgröße wie die Sekundenkapazität ersetzt werden.

Summary: The Relationship between Vital Capacity and Dynamic Respiration Measurements. In 81 healthy and 298 men with emphysema, asthma, silicosis, pulmonary fibrosis, pleural adhesions and thoracic operations, it was shown that with *Gaensler*'s "air velocity index" a spirographic differentiation between obstructive and restrictive ventilation disturbances can be made from the percentage vital capacity and the percentage respiration limit value. The index of the expiratory capacity per second and the vital capacity (in % of the normal value) is another more useful method. The calculation of such indices is only reasonable if one of the known formulas for the normal values can be modified according to the conditions, or if new normal values can be worked out. In many cases this is unnecessary because the relationship between the vital capacity and the dynamic respiration measurements and the form of the spirographic curve gives enough information about the type of the given ventilation disturbances. The isolated measurement of the vital capacity without considering time is useless, and even in general practice should be replaced by a time dependent measurement of respiration such as the expiratory capacity per second.

Résumé: Relations entre la capacité vitale et les volumes respiratoires dynamiques. Sur 81 sujets bien portants et 298 sujets masculins présentant de l'emphysème, de l'asthme, de la silicose, de la fibrose pulmonaire, des adhérences pleurales et ayant subi des opérations thoraciques, l'auteur a démontré qu'au moyen de l' «air velocity index», indiqué par *Gaensler*, résultant du pourcentage de la capacité vitale et du volume pulmonaire de la ventilation maximum seconde, il est possible de procéder à la différenciation spirographique des perturbations obstructives et restrictives de la ventilation. Plus favorable cependant est un autre indice résultant de la capacité expiratoire seconde et de la capacité vitale (en % de la normale). Le calcul de tels indices n'est vraiment significatif que si l'une des formules connues de valeur théorique est modifiée conformément aux conditions en cause ou si des valeurs théoriques personnelles sont données. Dans de nombreux cas, on peut y renoncer, parce que le rapport entre la capacité vitale et les volumes respiratoires dynamiques et la forme de la courbe spirographique orientent déjà suffisamment au sujet des troubles ventilatoires en question. La mesure isolée de la capacité vitale indépendante du temps est sans objet et devrait, également en pratique, être remplacée par un volume respiratoire établi en fonction du temps comme la capacité par seconde.

Baldwin, Cournand u. *Richards* haben 1948 vorgeschlagen, die **Ventilationsstörungen** in obstruktive und restriktive Formen einzuteilen. Bei den ersteren — spastische Bronchitis, Asthma bronchiale und Lungenemphysem — besteht vor allem eine Erhöhung der intrabronchialen Strömungswiderstände, während bei den restriktiven Formen die Verkleinerung des Lungenvolumens überwiegt, sei es infolge Paresen der Atmungsmuskulatur, Inspirationsbehinderung durch Pleuraverschwartungen, raumbeengende thorakale und intrathorakale Prozesse oder Verlust von Alveolarfläche bei Lungenfibrosen usw. Daneben kommen auch gemischte restriktiv-obstruktive Ventilationsstörungen vor, etwa nach Lobektomie bei vorbestehendem substantiellem Emphysem, durch Pleuraschwarten bei Asthma bronchiale oder bei Silikosen und Lungenfibrosen in Kombination mit Emphysem bzw. spastischer Bronchitis, um nur die häufigsten Ursachen zu nennen. Die Vorteile einer derartigen Klassifikation erscheinen für Klinik und Praxis besonders groß, sofern mit einfachen spirographischen Methoden nicht nur ein Urteil über den Grad, sondern auch über die Art der Ventilationsstörung abgegeben werden kann.

Nach *Gaensler* (1950) ist das möglich mit Hilfe eines sog. **„air velocity index"**, eines Quotienten aus % Atemgrenzwert (AGW)/% Vitalkapazität (VK). Bei den mit erhöhten elastischen Widerständen einhergehenden restriktiven Störungen soll er über 1,0, dagegen bei erhöhten intrabronchialen Strömungswiderständen unter 1,0 liegen. Dieser Zusammenhang zwischen der zeitunabhängigen Vitalkapazität und dem zeitgebundenen Atemgrenzwert läßt sich theoretisch gut begründen. Nachuntersuchungen durch *Lechtenbörger u. Mitarb.*

(1951) sind aber unbefriedigend ausgefallen, und in der Praxis hat der „air velocity index“ kaum Eingang gefunden. Den Gründen hierfür nachzugehen erschien insofern wichtig, als vielleicht die Unterteilung in obstruktive und restriktive Störungen entweder generell unrichtig ist oder aber mit einfachen Untersuchungsmethoden nur in ausgeprägten Einzelfällen durchgeführt werden kann. Daher werden zunächst die Ergebnisse eigener Untersuchungen mitgeteilt, um in der Besprechung auf diese Fragen eine Antwort zu finden.

Methodik

Die spirographischen Untersuchungen wurden mit dem geschlossenen Universalspirometer von *Godart* durchgeführt. Es besteht aus zwei getrennten Spirometersystemen mit Leichtmetallglocken (Fassungsvermögen 9 l), CO_2-Absorbern mit Natronkalk, Umwälzpumpen und Tintenschreibern. Das Kymographion erlaubt eine wahlweise Ablaufgeschwindigkeit von 3 cm, 6 cm und 120 cm/min. Der Untersuchte wird mittels Mundstück an das eine Spirometersystem angeschlossen, das andere dient bei ruhiger Atmung als O_2-Vorratsgefäß. Der verbrauchte Sauerstoff wird durch eine elektrisch gesteuerte Volumenstabilisation kontinuierlich ersetzt, so daß Luftzusammensetzung und Inhalt der Spirometerglocke konstant bleiben.

Alle Untersuchungen erfolgten in sitzender Körperhaltung. Nach Messung der funktionellen Residualkapazität mittels Helium wurden Vitalkapazität, exspiratorischer Atemstoß *(Tiffeneau)* und Atemgrenzwert ermittelt, und zwar mehrfach bis zur Konstanz der Werte. Für unsere Fragestellung interessieren nur die drei letztgenannten Größen, weshalb auf weitere methodische Einzelheiten verzichtet werden kann. Alle Volumenangaben entsprechen den von Spirometertemperatur auf Lungenverhältnisse umgerechneten Werten, was einer Zunahme von durchschnittlich 6—8% gleichkommt.

Für die Gruppeneinteilung wurden neben klinischen Befunden und spirographischen Ergebnissen in einem Teil der Fälle auch die Werte blutgasanalytischer und atemmechanischer Untersuchungen berücksichtigt. Registriertechnik und Auswertung sind kürzlich eingehend besprochen worden.

Ergebnisse

In den Tabellen 1—3 sind neben Lungengesunden im Alter von 16—75 Jahren (I) in je zwei Gruppen als obstruktiv (II Emphysem, III Asthma bronchiale) bzw. restriktiv (V Fibrosen, VI Pleuraverschwartungen und Zustand nach Thorax-Lungenoperationen) zu bezeichnende Ventilationsstörungen zusammengestellt worden. Dazwischen steht als Gruppe IV die Silikose, bei der nicht selten obstruktive Komponenten im Sinne eines Emphysems oder einer spastischen Bronchitis vorliegen. Der Übersichtlichkeit halber wurden hier lediglich Männer berücksichtigt, mit Ausnahme von Abb. 2, in der die Einzelwerte von 7 Frauen mit Lungenfibrosen (Vb) eingefügt worden sind. Im übrigen wurden, um eine einseitige Auswahl zu vermeiden, lediglich die Fälle ausgeschieden, in denen die spirographischen Werte sehr inkonstant waren, also die Mitarbeit sicher ungenügend war. Das war vor allem der Fall in der Gruppe der Silikosen mit einer größeren Anzahl von Untersuchten, die zur Begutachtung überwiesen waren.

Tab. 1 gibt eine Übersicht über die absoluten und prozentualen Mittelwerte der Vitalkapazität, des Atemgrenzwertes und der exspiratorischen Sekundenkapazität in allen Gruppen. Bei den Gesunden der drei Altersgruppen fallen die hohen prozentualen Mittelwerte der Vitalkapazität bei verhältnismäßig niedrigem Atemgrenzwert auf, obwohl für beide Größen die von *Baldwin u. Mitarb.* aufgestellten Sollwertformeln gewählt wurden. Die exspiratorische Sekundenkapazität fällt im Alter stärker ab als die zeitunabhängige Vitalkapazität, so daß der relative Anteil von 74,4% in der Gruppe zwischen 16 und 34 Jahren auf 63,5% bei Männern jenseits des 50. Lebensjahres absinkt. Die in allen Gruppen beträchtliche Streuung ist aus den mittleren Fehlern des Mittelwertes ersichtlich. Die geringsten Abweichungen von 7—10% nach oben und unten zeigt der relative *Tiffeneau*-Wert. Zu beachten ist auch, daß mit zunehmendem Emphysemgrad das mittlere Lebensalter etwas abnimmt und die schweren Emphysematiker rund vier Jahre jünger sind als Lungengesunde der ältesten Gruppe.

Besprechung der Ergebnisse

Eine überschlägige Berechnung des „air velocity index“ aus den in Tab. 1 angegebenen Werten von relativem Atemgrenzwert und relativer Vitalkapazität ergibt in allen Gruppen Werte unter 1,0. Sogar in der letzten Gruppe mit der vermutlich reinsten restriktiven Ventilationsbehinderung durch Pleuraschwarten und Lungenparenchymverlust infolge Operation errechnet sich nur ein Faktor von 0,74. *Gaensler* hatte dagegen bei Lobektomierten einen Mittelwert von 1,37 und bei Pneumektomierten sogar von 1,46 gefunden. Nach den Sollwertformeln von *Baldwin u. Mitarb.* hatten nur wenige unserer 81 gesunden Männer eine Vitalkapazität unter 100% und umgekehrt einen Atemgrenzwert über 100%. Aus dem Mittelwert des Atemgrenzwertes von 86,8% und der Vitalkapazität von 121,3% läßt sich ein Quotient von etwa 0,72

Tabelle 1

Absolute und relative Mittelwerte von Vitalkapazität, Atemgrenzwert und exspiratorischer Sekundenkapazität *(Tiffeneau)* bei 379 Männern. Gruppen: I Gesunde a 16—34 Jahre, b 35—49 Jahre, c 50—75 Jahre; II Emphysem a leicht, b mittelschwer, c schwer; III Asthma bronchiale; IV Silikose; V Lungenfibrose; VI Pleuraschwarten und Zustand nach Thorax- bzw. Lungenoperationen.

Gruppe	n	Alter (J)	Vitalkapazität		Atemgrenzwert		Sekundenkapazität	
			ml	% d. S.	l/min	% d. S.	ml/l. sec	% d. VK
Ia	37	26,4 ± 4,4	5510 ± 649	125,8 ± 13,8	125,9 ± 28,6	91,9 ± 23,8	4100 ± 548	74,4 ± 7,0
b	23	41,6 ± 4,3	4730 ± 670	117,4 ± 14,9	103,4 ± 23,8	84,9 ± 18,3	3370 ± 532	71,2 ± 8,3
c	21	59,0 ± 6,7	4250 ± 666	118,0 ± 27,9	80,8 ± 18,3	80,0 ± 18,3	2700 ± 548	63,5 ± 7,5
Ia—c	81	39,3 ± 5,0	4960 ± 651	121,3 ± 18,5	107,9 ± 24,7	86,8 ± 20,7	3530 ± 513	71,2 ± 7,4
IIa	75	57,1 ± 6,8	4000 ± 590	107,7 ± 15,2	73,2 ± 21,5	71,9 ± 20,9	2370 ± 475	59,3 ± 9,7
b	65	56,5 ± 8,7	3240 ± 517	89,5 ± 12,1	42,5 ± 10,8	42,2 ± 11,3	1520 ± 337	46,9 ± 9,6
c	60	55,2 ± 8,3	2670 ± 477	73,6 ± 12,1	27,4 ± 8,0	27,9 ± 8,2	820 ± 219	30,9 ± 8,0
III	15	44,6 ± 14,5	3660 ± 681	94,2 ± 16,1	46,3 ± 16,3	40,4 ± 11,9	1590 ± 486	43,4 ± 9,9
IV	25	56,0 ± 8,3	3400 ± 686	94,3 ± 17,7	58,3 ± 20,5	57,9 ± 18,8	2130 ± 484	62,7 ± 9,9
V	13	44,0 ± 12,8	3460 ± 941	89,5 ± 23,3	72,6 ± 33,3	63,0 ± 27,4	2180 ± 646	63,0 ± 7,6
VI	45	41,8 ± 11,9	3100 ± 815	77,7 ± 19,7	68,6 ± 26,5	57,5 ± 20,9	2170 ± 709	70,0 ± 9,9

errechnen. Es besteht also praktisch kein Unterschied gegenüber der Gruppe VI.

Solche Berechnungen haben offensichtlich nur dann Sinn, wenn eigene Sollwertformeln aufgestellt oder eine der zahlreichen Formeln entsprechend den örtlichen Gegebenheiten adaptiert worden ist. Da weitere neue Formeln unerwünscht sind, haben wir die von *Baldwin u. Mitarb.* aufgestellten beibehalten und in der Weise umgerechnet, daß 120% VK bzw. 80% AGW sowie der für unsere Verhältnisse normale *Tiffeneau*-Wert von 70% der VK jeweils als Norm, d. h. 100%, gesetzt wurden.

Tab. 2 gibt eine Übersicht über die bisherigen und die umgerechneten prozentualen Mittelwerte in allen Gruppen.

Tabelle 2

Prozentuale Mittelwerte von Vitalkapazität, Atemgrenzwert und *Tiffeneau* nach den Sollwertformeln von *Baldwin u. Mitarb.* Daneben jeweils die den eigenen Verhältnissen entsprechenden korrigierten Werte (120% VK nach *Baldwin*, 80% AGW nach *Baldwin* u. *Tiffeneau* von 70% d. VK ≙ jeweils 100%). Gruppen wie in Tab. 1 und 3.

Gruppe	Vitalkapazität		Atemgrenzwert		*Tiffeneau*-Wert	
	% n. *Baldwin*	120% ≙ 100%	% n. *Baldwin*	80% ≙ 100%	% d. VK	70% d. VK ≙ 100%
Ia	125,8	105,0	91,9	115,0	74,4	106,0
b	117,4	98,0	84,9	106,0	71,2	102,0
c	118,0	97,5	80,0	100,0	63,5	91,0
a—c	121,3	101,0	86,8	108,5	71,2	102,0
IIa	109,7	91,5	71,9	90,0	59,3	85,0
b	89,5	74,5	42,2	53,0	46,9	67,0
c	73,6	61,3	27,9	34,9	30,9	44,1
III	94,2	78,5	40,4	50,5	43,3	62,0
IV	94,3	78,5	57,9	72,5	62,7	89,5
V	89,5	74,5	63,0	78,7	63,0	90,0
VI	77,7	64,5	57,5	74,0	70,0	100,0

Der aus den korrigierten Mittelwerten errechnete Index nach *Gaensler* (AGW %/VK %) liegt bei gesunden Männern zwischen 1,0 und 1,1 (Tab. 3). Bei Emphysem und Asthma fällt er mit zunehmendem Schweregrad bis auf 0,57 ab, während restriktive Störungen (V und VI) über 1,0 liegen. Bei der Silikose beträgt der Quotient noch weniger als 1,0, was teilweise auf ein Begleitemphysem, teilweise auf eine ungenügende Mitarbeit beim Atemgrenzwert zurückgeführt werden kann. Erfahrungsgemäß hängt vor allem der Atemgrenzwert von zahlreichen individuellen und methodisch-technischen Faktoren ab, besonders aber von der Mitarbeit des Untersuchten, während der exspiratorische Atemstoß in dieser Hinsicht weniger problematisch ist. Jedenfalls konnten wir nach wenigen Versuchen fast immer übereinstimmende Werte registrieren.

Tabelle 3

„Air velocity index" nach *Gaensler* aus AGW %/VK % und Stromgeschwindigkeitsindex aus *Tiffeneau* %/VK % aus den korrigierten, der Tab. 2 entnommenen Werten.

Gruppe		AGW % / VK %	*Tiff.* % / VK %
Ia	Gesunde 16—34 Jahre	1,095	1,010
b	Gesunde 35—49 Jahre	1,080	1,040
c	Gesunde 50—75 Jahre	1,025	0,940
a—c	Gesunde 16—75 Jahre	1,075	1,010
IIa	Emphysem leicht	0,985	0,930
b	Emphysem mittelschwer	0,710	0,900
c	Emphysem schwer	0,570	0,720
III	Asthma bronchiale	0,645	0,790
IV	Silikose	0,925	1,140
V	Lungenfibrose	1,055	1,210
VI	Pleuraschwarte, Operat.	1,115	1,550

Versuchsweise haben wir daher aus den am besten reproduzierbaren Größen, der relativen Sekundenkapazität und der prozentualen Vitalkapazität, einen zweiten „Luftstromgeschwindigkeitsindex" errechnet. Dieser entspricht den Erwartungen tatsächlich besser als der von *Gaensler* angegebene Index. Bei Gesunden liegt er knapp über 1,0, abgesehen von der ältesten Gruppe jenseits des 50. Lebensjahres, in der auch bereits mit einem altersphysiologischen Emphysem gerechnet werden muß. Aus den niedrigen Werten in den Gruppen der schweren Emphysematiker und der Asthmatiker läßt sich die bronchiale Obstruktion sehr gut ablesen, während bei den klassischen restriktiven Störungen der Gruppe VI der Index auf 1,55 ansteigt. Auch bei der Silikose erscheint er mit 1,14 eindeutig restriktiv, so daß man retrospektiv den niedrigen Index von 0,925 doch überwiegend mit einem zu niedrig bestimmen Atemgrenzwert erklären muß.

Die Vorzüge des neuen Index sind noch eindrucksvoller in einem Diagramm (Abb. 1), in das die Zahlen der Tab. 3

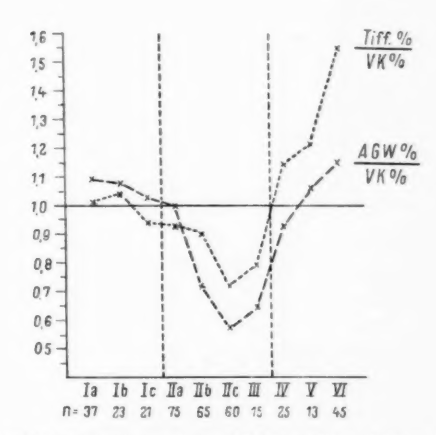


Abb. 1: Graphische Darstellung der beiden Indizes (Werte aus Tab. 3). Ia—c Gesunde, IIa—c und III obstruktive, IV—VI restriktive Ventilationsstörungen.

übertragen worden sind. Im Einzelfall wird man natürlich auch hier mit Abweichungen rechnen müssen, sei es, daß eine der beiden Größen zu niedrig gemessen wurde oder daß die eingangs erwähnten gemischten obstruktiv-restriktiven Ventilationsstörungen vorliegen.

Es ist immerhin bemerkenswert, wie gut sich in der folgenden Abb. 2 auch die meisten Einzelfälle einordnen. In dem Diagramm sind vier Gruppen eingetragen: Lungengesunde jenseits des 50. Lebensjahres, Männer mit schwerem Emphysem, ferner Kranke mit Silikosen und Lungenfibrosen. Die Diagonale entspricht dem Index 1,0; oberhalb davon ist er kleiner, unterhalb größer als 1,0. Der Gegensatz zwischen den ausgeprägten obstruktiven und restriktiven Formen ist eindeutig, und eine Abweichung von diesem spirographischen Index sollte dazu veranlassen, zunächst eine Kontrolluntersuchung durchzuführen. Bei Konstanz der Werte müßte klinisch nach einer zusätzlichen Störung, etwa einer Pleuraschwarte bei Emphysem oder einer spastischen Bronchitis bei Silikose gefahndet werden.

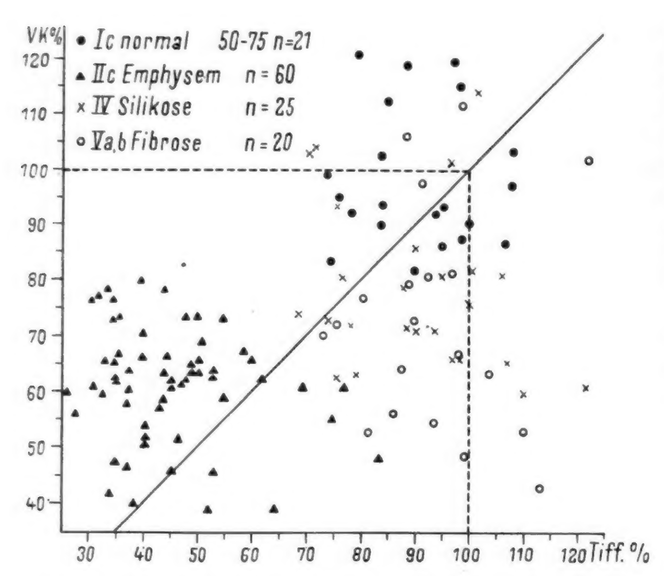


Abb. 2: Einzelwerte des Stromgeschwindigkeitsindex aus Tiff. % / VK %. Die Diagonale entspricht 1,0; oberhalb davon kleiner als 1,0, darüber größer. In Gruppe V 13 Männer (a) und 7 Frauen (b).

Diese Beziehungen lassen sich nur dann nachweisen, wenn die für die eigenen Verhältnisse zutreffenden Sollwertformeln gewählt oder, da das nur selten der Fall ist, entsprechende Korrekturen vorgenommen werden. Ein Nachteil aller dieser Indizes ist, daß absolute und relative Zahlen der ihnen zugrunde liegenden Atemgrößen nicht überflüssig werden, denn im Falle einer gleichmäßigen Reduktion von Atemgrenzwert oder exspiratorischem Atemstoß und Vitalkapazität liegen die Quotienten um 1,0.

Die Indexberechnung hat daher mehr grundsätzliche als praktische Bedeutung, zumal man aus dem Verhältnis der drei genannten Größen ohne zusätzlichen rechnerischen Aufwand den gleichen Sachverhalt ablesen kann. Abb. 3 mit den aus Tab. 2 entnommenen korrigierten Werten läßt erkennen, daß aus dem teilweise gegensätzlichen Verhalten von relativem *Tiffeneau*-Wert einerseits und der prozentualen Abweichung von Vitalkapazität und Atemgrenzwert andererseits auf eine Ventilationseinschränkung obstruktiver oder restriktiver Natur geschlossen werden kann. Bei Emphysem und Asthma wird ein richtungsmäßig gleicher, wenn auch verschieden

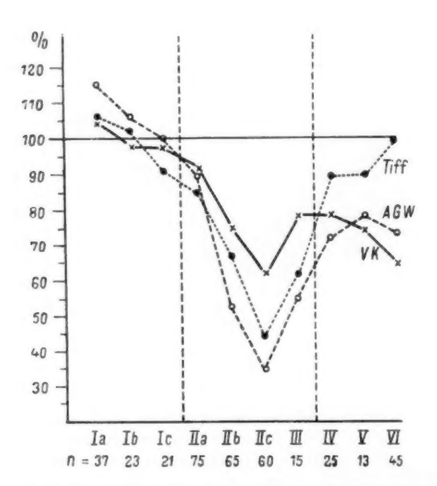


Abb. 3: Aus Tab. 2 übertragene Werte (jeweils Sp. 2) für VK, Atemstoß und AGW. Ia—c Gesunde, IIa—c Emphysem, III Asthma bronchiale, IV Silikose, V Lungenfibrose, VI Pleuraschwarten und Thoraxoperationen.

steiler Abfall aller Werte beobachtet, und zwar sind die zeitgebundenen Größen stärker reduziert als die Vitalkapazität. Bei den Störungen vom restriktiven Typ (IV—VI) ist dagegen letztere verhältnismäßig stark eingeschränkt, während der relative *Tiffeneau* im Mittel praktisch normal, in einzelnen Fällen sogar übernormal ausfällt (vgl. Abb. 5). Auch der prozentuale Atemgrenzwert ist gewöhnlich weniger vermindert, da der Verlust am Lungenvolumen bei normalen intrabronchialen Strömungswiderständen mehr oder weniger durch eine hohe Atemfrequenz kompensiert werden kann.

Die Unterschiede zwischen obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen, nicht nur hinsichtlich der absoluten und relativen Zahlen, sondern auch der Form der spirographischen Kurven, sollen Abb. 4 und 5 veranschaulichen. Bei dem

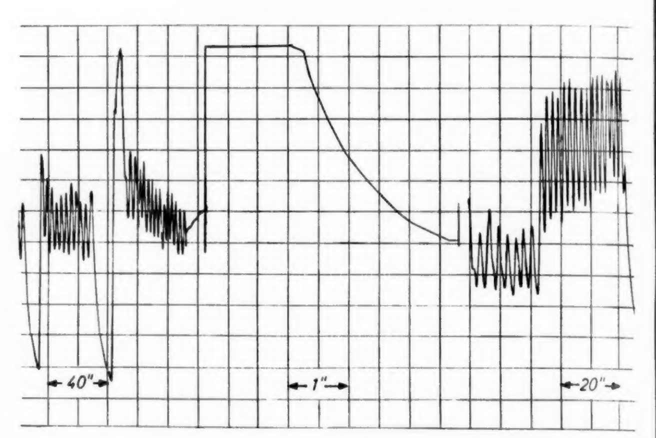


Abb. 4: Spirographisches Bild einer obstruktiven Ventilationsstörung bei spastischer Emphysembronchitis. „Air trapping" nach tiefer Inspiration und Hebung der Atemlage bei AGW. VK 3500 ml (94,5%), Tiff. 1330 ml/1. sec (38% d. VK), AGW 45 l/min (41%).

Emphysem in Abb. 4 kehrt die Atmung nach der maximalen Inspiration nur langsam in die normale Ruhelage zurück (sog. „air trapping"), und die forcierten Atemleistungen werden in die Inspirationslage verschoben, um den erhöhten exspiratorischen Atemwiderständen auszuweichen. Ein völlig anderes Bild zeigt in Abb. 5 das Spirogramm eines Mannes mit ausgedehnter Pleuraverschwartung infolge Pleuraempyem.

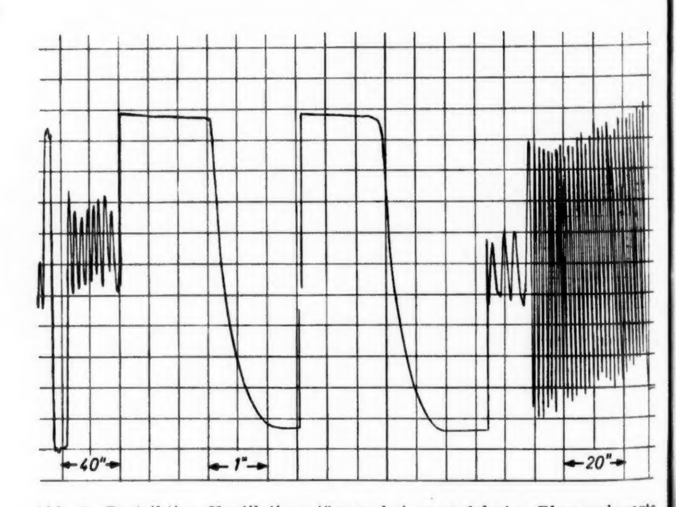


Abb. 5: Restriktive Ventilationsstörung bei ausgedehnter Pleuraschwarte re. Vermindertes inspiratorisches Reservevolumen, hoher exspiratorischer Tiff. (3240 ml/1. sec = 92% d. VK) und hoher AGW von 109 l/min (91%) bei mittlerer Atemlage. VK mit 3530 ml (91% nach *Baldwin u. Mitarb.*) gegenüber eigenen Normwerten um rund 25% vermindert.

Mit den beiden Spirogrammen soll außerdem noch einmal hervorgehoben werden, daß die definitionsgemäß zeitunabhängige Vitalkapazität kein Urteil über die noch vorhandenen Ventilationsreserven gestattet. Bei gleicher Vitalkapazität beträgt der exspiratorische Atemstoß des Emphysematikers 1330 ml/1 sec, der Atemgrenzwert nur 45 l/min gegenüber 3240 ml/ 1 sec. und 109 ml/min bei der restriktiven Atembehinderung. Es sollte besonders im Rahmen der Begutachtung darauf verzichtet werden, die Vitalkapazität als Argument für eine normale oder gestörte Lungenfunktion zu mißbrauchen.

Hutchinson hat bereits vor 115 Jahren die von ihm selbst angegebene Größe kritisch besprochen, und in der Folgezeit ist die Vitalkapazität von zahlreichen Untersuchern als isolierte Ventilationsgröße abgelehnt worden. Die bequemen, sonst aber nutzlosen Trockenspirometer sollten wenigstens durch Geräte ersetzt werden, mit denen eine zeitgebundene Atemgröße wie die Sekundenkapazität gemessen werden kann. Neben einfachen Spirometerglocken mit raschem Papierablauf stehen dafür auch die auf anderem Prinzip beruhenden Atemstoßmesser (Pneumometer nach *Hadorn, Wyss, Magnus* u. *Schöndube, Hildebrandt* u. *Hanke)* zur Verfügung.

Schrifttum: Baldwin, E. de F., Cournand, A. a. Richards, D. W.: Medicine (Baltimore), 27 (1948), S. 243. — Gaensler, E. A.: Amer. Rev. Tuberc., 62 (1950), S. 17. — Hadorn, W.: Schweiz. med. Wschr. (1942), S. 946. — Hamm, J.: Klin. Wschr. (1960), S. 1093. — Hildebrandt, G. u. Hanke, O.: Ärztl. Wschr. (1956), S. 439. — Lechtenbörger, H., Valentin, H. u. Venrath, H.: Beitr. Klin. Tuberk., 117 (1951), S. 638. — Magnus, A. u. Schöndube, H.: Z. exp. Med., 123 (1954), S. 538. — Wyss, F.: Helv. med. Acta, 10 (1950), S. 516.

Anschr. d. Verf.: Doz. Dr. med. J. Hamm, Marburg a. d. L., Med. Univ.-Poliklinik, Robert-Koch-Str. 7a.

DK 616.24 - 073.173

Aus der Med. Abteilung der Städt. Krankenanstalten Landshut (Chefarzt: Prof. Dr. med. *G. Landes*)

Zum Krankheitsbild des chronischen idiopathischen nicht-hämolytischen Ikterus

von E. ZÖTL

Zusammenfassung: Es wird über einen Fall von chronischem familiärem Ikterus mit normaler Leberhistologie und konjugiertem Bilirubin im Serum berichtet. Das Krankheitsbild ist als Typ Rotor vom Ikterus *Dubin-Johnson* abzugrenzen.

Summary: Chronic Idiopathic Non-haemolytic Jaundice. This is a report on a case of chronic familial jaundice with normal liver histology and conjugated serum bilirubin. The disease was of the Rotor type which must be differentiated from Dubin-Johnson jaundice.

Résumé: A propos du tableau clinique de l'ictère idiopathique non hémolytique chronique. L'auteur rapporte au sujet d'un cas d'ictère familier chronique avec histologie hépatique normale et bilirubine conjugée dans le sérum. Le tableau, en tant que type Rotor, doit être délimité de l'ictère de Dubin-Johnson.

In jüngster Zeit sind im deutschen und auch anglo-amerikanischen Schrifttum Fälle von **chronischem idiopathischem nicht-hämolytischem Ikterus mit familiärer Häufung** beschrieben worden. Sie werden in der Weltliteratur als seltene Krankheitsbilder bezeichnet. Nach *Martini* sind diese Gelbsuchtsformen in die Gruppe der konstitutionellen Hyperbilirubinämien einzuordnen und als selbstständiges Krankheitsbild streng von den funktionellen und hämolytischen Ikterusformen zu trennen. Auch *Kalk* und *Wildhirt* veröffentlichten unlängst 4 Fälle von chronischem nicht-hämolytischem Ikterus, welche sich histologisch durch die Ablagerung eines eisenfreien, grobscholligen Pigmentes in den Leberzellen auszeichnen und als Morbus *Dubin-Johnson* bekannt sind. Als Variante dieses Ikterus *Dubin-Johnson* wird heute ein ebenfalls chronischer familiärer nicht-hämolytischer Ikterus aufgefaßt, welcher im Gegensatz zum *Dubin-Johnson* eine normale Leberhistologie aufweist und als Typ Rotor bezeichnet wird.

In unserem Krankengut hatten auch wir Gelegenheit, einen Fall dieses seltenen Krankheitsbildes **(Rotor)** zu beobachten und mehrere Familienmitglieder zu untersuchen.

Es handelt sich hierbei um eine jetzt 54j. Frau *R. Lo.*, welche anamnestisch angibt, seit ihrem 13. Lebensjahr kontinuierlich gelb zu sein. Auch leiden 4 ihrer 8 Geschwister schon seit frühester Kindheit an einer Gelbsucht; Vorfahren und auch Nachkommen dieser Familie weisen keinen Ikterus auf.

Klinisch zeigt die Patientin, welche wir nun schon 3 Jahre beobachten, einen Dauerikterus, das Serumbilirubin schwankt zwischen 4,75 mg% und 8,24 mg%, liegt in der Regel aber um 5—6 mg%. Hierbei trat vorwiegend direkt reagierendes, also konjugiertes Bilirubin im Serum auf, welches auffälligerweise nur in Spuren und nur zeitweise im Harn nachzuweisen war. Eine Leber- oder Milzvergrößerung war nie festzustellen. Die Eiweißlabilitätsproben und das Serumelektrophoresediagramm sind normal, desgleichen die Galaktose- und Bilirubinbelastung. Auch zeigten der Cholesteringehalt im Serum und die Bestimmungen der sauren und alkalischen Serumphosphatase keine Abweichungen von der Norm. Eine Störung der Blutgerinnungsfaktoren und eine vermehrte Hämolyse finden sich nicht. Die Blutsenkung und das morphologische Blutbild sind normal. Dagegen ist, kennzeichnend für dieses Krankheitsbild, ein deutlich pathologischer Ausfall der Bromsulphaleinprobe vorhanden. Ein weiteres, charakteristisches Merkmal ist, daß das Cholezystogramm negativ ausfällt, obwohl bei der Duodenalsondierung eine kräftige Gallenausscheidung und Gallenblasenkontraktion nachzuweisen war.

Bei dieser Symptomatologie waren wir zunächst geneigt, dieses Krankheitsbild als Morbus *Dubin-Johnson* aufzufassen. Doch die zweimalig durchgeführte Laparoskopie im Jahre 1957 und 1960 zeigte makroskopisch eine weitgehend unauffällige Leber, insbesondere nicht die als charakteristisch

Symptomatik verschiedener Ikterus-Formen:

	Bilirubin im Serum direkt	indirekt	Eiweißlabilitäts-proben	Galaktose-belastung	Bromsulphalein-probe	Bilirubin im Urin	Cholezysto-graphie	Histologie
Hepatitis:	+	+	patho-logisch	patho-logisch	patho-logisch	+	negativ	patho-logisch
Verschlußikterus: (Beginn)	+	(+)	normal	normal	normal	+	negativ	normal
Erworbener hämolytischer Ikterus:	—	+	normal	normal	normal	—	positiv	eisenhaltiges Pigment
Familiärer hämolytischer Ikterus:	—	+	normal	normal	normal	—	positiv	eisenhaltiges Pigment
Dubin—Johnson:	+	+	normal	normal	pathologisch	+	negativ	eisenfreies Pigment
Typ Rotor:	+	+	normal	normal	pathologisch	(+)	negativ	normal

beschriebene graphitgraue Färbung der Leberoberfläche. Auch die histologische Untersuchung der entnommenen Punktatzylinder (Chefarzt Dr. *F. Leicher*, Ludwigsburg) ergab nicht die typischen Pigmentablagerungen in den Leberzellen, welche dem *Dubin-Johnson* zu eigen sind. Die Läppchenstruktur war völlig intakt, ohne Zeichen des Umbaues — auch nach 3 Jahren. Es fand sich lediglich eine herdförmige, mittel- bis großtropfige Verfettung einiger Leberzellgruppen, meist in den zentralen Läppchenteilen gelegen, sowie eine geringfügige perikapilläre Fibrose.

Es war uns möglich, 3 ikterische Geschwister der Patientin zu sehen und zu untersuchen. Die dabei erhobenen Befunde, wie Serumbilirubin zwischen 5,40 mg⁰/₀ und 6,35 mg⁰/₀, mit vorwiegend konjugiertem Bilirubin, die Eiweißlabilitätsproben, das Serumelektrophoresediagramm und die Urinuntersuchungen decken sich völlig mit denen unserer Patientin. Leider hatten wir jedoch keine Gelegenheit, bei den Geschwistern eine Leberbiopsie durchzuführen, um damit differentialdiagnostisch einen Morbus *Dubin-Johnson* vom Typ Rotor — wie ihn unsere Patientin zeigt — zu trennen. Nach Literaturberichten sollen beide Krankheitsbilder in einer Familie vorkommen.

Schrifttum: Kalk, H u. Wildhirt, E.: Med. Klin., 55 (1960), S. 694 bis 700. — Martini, G. A.: Internist, 1 (1960), S. 135—141. — Weitere Literaturangaben finden sich bei diesen Autoren.

Ansch. d. Verf.: Dr. med. E. Zötl, Landshut, Städt. Krankenanst., Med. Abt.

DK 616.36 - 008.5 - 036.12 - 056.76

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Leipzig (komm. Direktor: Prof. Dr. med. *J. Rechenberger*)

Kapillarresistenz und Gewebsclearance mit Jod[131] bei Diabetes mellitus unter dem Einfluß kapillarwirksamer Therapie (mit klinischen Beobachtungen)*)

von H. WEGNER und B. BREITENFELD

Zusammenfassung: Bei Untersuchungen über die Wirkung des Adrenochrom-monosemicarbazons auf die Kapillarfunktion bei Diabetikern ließ sich eine deutliche Beeinflussung der Kapillarresistenz im Sinne einer Steigerung und der Kapillarpermeabilität im Sinne einer Normalisierung festlegen. Als Untersuchungsmethoden wurden die Bestimmung des kritischen Saugdruckes und die Gewebsclearance mit markierten Substanzen verwandt. Die Therapie der als diabetische Spätkomplikationen bekannten Gefäßveränderungen mit Adrenoxyl führte zu einer klinisch festlegbaren günstigen Beeinflussung der diabetischen Retinopathie und der diabetischen Extremitätengangrän.

Summary: Capillary Resistance and Tissue Clearance of Iodine[131] in Diabetes Mellitus during Therapy which acts on the capillaries. (with Clinical Observations). Investigations on the action of adrenochrome monosemicarbazone on the capillary function in diabetics, showed a significant increase in the capillary resistance and a normalization of the capillary permeability. The methods of investigation were the determination of the critical aspiration pressure and the tissue clearance with labelled substances. The therapy of the vessel changes which are well known late complications in diabetics, with Adrenoxyl produced a clinical record of favourable influences on diabetic retinopathy and diabetic gangrene of the extremities.

Résumé: Résistance capillaire et clearance tissulaire à l'aide de l'iode[131] dans le diabète sucré sous l'influence d'une thérapeutique capillaire active (avec constatations cliniques). Des recherches effectuées au sujet de l'action exercée par l'adrénochrome-monosemicarbazone sur la fonction capillaire chez les diabétiques ont permis de démontrer un influencement net de la résistance capillaire dans le sens d'un accroissement, et de la perméabilité capillaire dans le sens d'une normalisation. En fait de méthodes de recherche, les auteurs utilisèrent la détermination de la pression critique d'aspiration et la clearance tissulaire avec des substances marquées. La thérapeutique des modifications vasculaires, connues sous forme de complications diabétiques tardives, aboutit à un influencement favorable, cliniquement confirmé, de la rétinopathie diabétique et de la gangrène des membres.

*) Herrn Prof. Dr. med., Dr. h. c., Dr. h. c. *Max Bürger* zum 75. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

Im pathophysiologischen Verlauf des Diabetes mellitus spielen die von *Bürger* unter dem Begriff der „Angiopathia diabetica" zusammengefaßten Spätkomplikationen eine bedeutende Rolle. Vor allem die kleinsten Gefäßeinheiten, die Kapillaren, erfahren durch die Stoffwechselerkrankung erhebliche Funktionsstörungen, die wiederum zu folgenschweren, meist irreparablen Organschädigungen führen.

Mit der zunehmenden Lebenserwartung des Diabetikers durch die ständig verbesserten Möglichkeiten einer Regulierung der intermediären Stoffwechselstörung muß das therapeutische Gewicht immer mehr auf die Beeinflussung der bekannten Gefäßveränderungen verlagert werden. — Im folgenden soll deshalb über Beobachtungen bei der Therapie der diabetischen Gefäßkomplikationen mit einer kapillarwirksamen Substanz berichtet werden.

Ein Abbauprodukt des Adrenalins, das sehr unstabile **Adrenochrom** wurde von *Braconnier, Le Bihan* und *Beaudet* durch weitere Synthese stabilisiert und ist seitdem als Adrenochrom-monosemicarbazon eine bekannte, therapeutisch verwendbare Substanz.

Bacq und *Derouaux* berichten in einer zusammenfassenden Darstellung über die pharmakologischen Eigenschaften des Adrenochrom-monosemicarbazon, wobei besonders eine konstante Wirkung auf die Kapillarfunktion hervorzuheben ist. Auch andere Autoren *(Stangl, Wajzer, Goffart, Desfontaines u. a.)* stellen eine dem Vitamin-P-Effekt vergleichbare Wirkung fest. — In zahlreichen klinischen und experimentellen Arbeiten wird die Gefäßwirksamkeit, meist mit besonderer Betonung des hämostyptischen Effektes, beschrieben (*Bax, Beaudet, Béal, Goudaert, Derouaux, Herve, Parrot, Prevôst, Friedländer, Sartori u. a.*).

Eigene Untersuchungen

Durch eine Vielzahl von Untersuchungen wurde mit den verschiedensten Methoden die gegenüber gesunden Probanden beeinträchtigte Kapillarfunktion bei Diabetikern festgestellt und dabei auch die Kapillarwirksamkeit bestimmter Therapieformen behandelt (zit. b. *Ries*). Nach *Küchmeister* (zit. b. *Bürger*) ist für eine umfassende **Beurteilung der Kapillarfunktion** die Berücksichtigung folgender Kriterien notwendig:

1. der Kapillardruck
2. der Kolloiddruck der Plasmaeiweißkörper
3. der Gewebsinnendruck
4. der Strömungswiderstand
5. die Kapillarresistenz
6. die Kapillarpermeabilität
7. die akoagulatorische Blutungszeit

Bei unseren Untersuchungen beschränkten wir uns auf die Überprüfung der Kapillarresistenz und der Kapillarpermeabilität unter dem Einfluß von Adrenochrom-monosemicarbazon (Adrenoxyl)*). Zur Bestimmung der **Kapillarresistenz** benutzten wir die Messungen des kritischen Saugdruckes in einer Modifizierung der von *v. Borbély* angegebenen Methode.

Mit einer Saugglocke, die an ein mit einem Manometer gekoppeltes Quecksilbersaugsystem angeschlossen ist, wird in einem etwa 3:3 cm großen Hautbezirk ein Unterdruck erzeugt, dessen Qualität meßbar zu regulieren ist.

Als kritischer Saugdruck wird der Unterdruck in mm Hg erfaßt, der in 1 Minute im Zentrum des entsprechenden Hautbezirkes 1—2 Petechien auftreten läßt.

Als Bezugswerte zur Beurteilung der erhobenen Befunde dienten uns die von *Kühn* ermittelten Normalwerte für die einzelnen Altersklassen, besonders aber die von *Porstmann* und *U. Knobloch* festgelegten „Normalwerte" für Diabetiker.

Mit diesem Verfahren untersuchten wir zunächst insgesamt 32 Diabetikerinnen vor, während und nach einer Injektionstherapie mit Adrenoxyl.

*) Nordmark-Werke GmbH., Hamburg.

Um möglichst vergleichbare Befunde zu erhalten, legten wir in der Auswahl der Probanden die folgenden Bedingungen fest:

Die Stoffwechselerkrankung war nicht länger als 20, jedoch mindestens seit 5 Jahren bekannt, das Lebensalter lag zwischen 50 und 75 Jahren, es bestanden zum Zeitpunkt der Untersuchungen keine akuten, insbesondere entzündlichen Erkrankungen, alle Probanden waren mit Insulin ohne wesentliche Schwankungen der Stoffwechsellage eingestellt, nach Möglichkeit wurde während der Beobachtungsdauer keine weitere Therapie gegeben. Zum Ausschluß der bekannten exogenen Beeinflussungen der kritischen Saugdruckwerte wurden die Untersuchungen unter möglichst gleichen Milieubedingungen, vor allem zu konstanten Zeiten zwischen 9 und 13 Uhr, durchgeführt. Alle Messungen wurden an der vorderen Thoraxwand etwa 5 cm lateral und kaudal des Sterno-Klavikular-Gelenkes vorgenommen.

Je 8 Patientinnen erhielten 14 Tage lang intravenöse Injektionen **Adrenoxyl,** damit bekam die eine Gruppe (A) täglich 1,5 mg, die zweite (B) täglich 5,0 mg, die dritte (C) täglich 7,5 mg und die vierte Gruppe (D) täglich 10 mg des Adrenochrom-monosemicarbazons. Die Messungen des kritischen Saugdruckes wurden bis eine Woche nach Therapieende fortgesetzt.

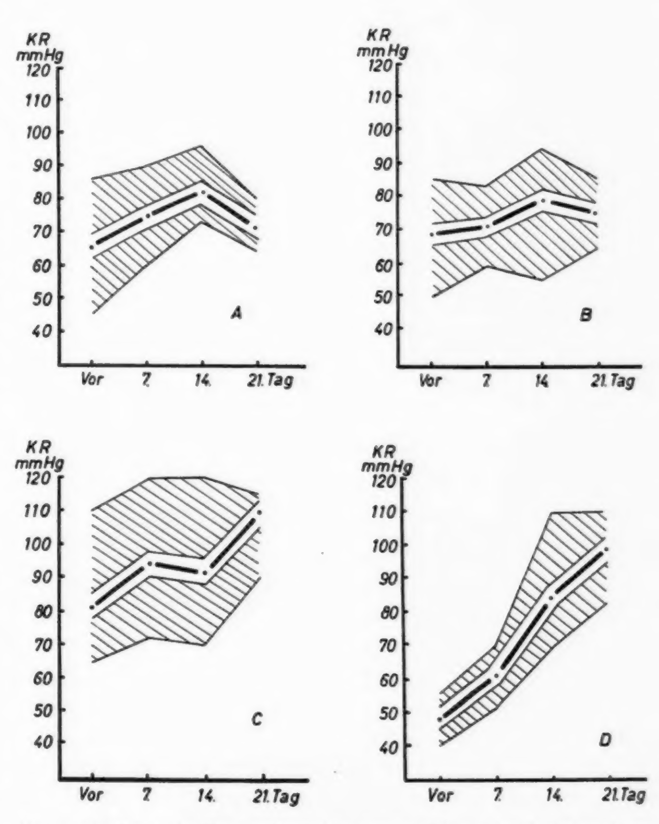


Abb. 1: Mittelwerte der Kapillarresistenzbestimmung (KR) mit dem kritischen Saugdruck bei jeweils 8 Diabetikern vor, während und nach einer 14tägigen i.v. Therapie mit täglich 1,5 mg (A), 5,0 mg (B), 7,5 mg (C) und 10,0 mg (D) Adrenoxyl.

Die Abb. 1 zeigt das Verhalten des kritischen Saugdruckes, dargestellt durch die Mittelwerte der einzelnen Untersuchungsergebnisse mit den entsprechenden Streubreiten.

Zur Feststellung der **Kapillarpermeabilität** bedienten wir uns der Gewebsclearance mit markierten Substanzen; wir verwandten hierzu Jod[131].

Der Abtransport von injiziertem Radiojod soll nach Angaben in der Literatur zu einem gewissen Teil abhängig sein von

der Kapillarpermeabilität (*Hensel, Hevesy*). Wir konnten an anderer Stelle mit Untersuchungen an einer größeren Klientel Diabetiker zeigen, daß gegenüber stoffwechselgesunden Probanden eine signifikante Herabsetzung der Resorptionsgeschwindigkeit markierter Substanzen besteht (*Ries, Schuster* u. *Wegner*).

Unter den gleichen Voraussetzungen, wie wir sie für die oben geschilderten Bestimmungen der Kapillarresistenz festlegten, führten wir bei 8 Diabetikern die Gewebsclearance mit Jod[131] bei gleichzeitiger Feststellung des kritischen Saugdruckes durch.

In ein leicht zugängiges Schleimhautgebiet (wir wählten bei unseren Untersuchungen die Gingiva des Oberkiefers) wird ein Depot von 0,5 mikro-*Curie* Jod[131] in 2,5 ml physiologischer Kochsalzlösung injiziert. Nach der Injektion wird in minütlichen Abständen mit dem Szintillationszähler die jeweilige Impulsrate gemessen. Als Kriterium für die Resorptionsgeschwindigkeit erfolgt die Ermittlung des Zirkulationsindex, dieser resultiert aus dem Verhältnis vom Logarithmus der Anfangsimpulsrate zu dem des 5-Minuten-Wertes.

Mit den oben zitierten Reihenuntersuchungen sind uns als Bezugsgröße dienende Mittelwerte gegeben.

Nach einer Voruntersuchung in der geschilderten Weise verabreichten wir den Probanden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen täglich 7,5 mg Adrenoxyl intravenös. Die Untersuchungen wurden dann 14 Tage nach Therapiebeginn wiederholt.

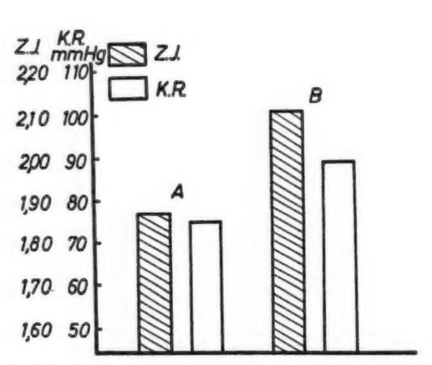


Abb. 2: Zirkulationsindex (ZI) der Gewebsclearance mit 0,5 mikro-*Curie* Jod[131] und Verhalten der Kapillarresistenz (KR) vor (A) und nach (B) einer 3tägigen Therapie mit täglich 7,5 mg Adrenoxyl i.v. Mittelwerte von 10 Patienten mit Diabetes mellitus.

Abb. 2 stellt die Mittelwerte des Zirkulationsindex und der Bestimmung des kritischen Saugdruckes vor und nach einer kurzfristigen Adrenoxyl-Applikation dar.

Besprechung der Ergebnisse

Mit den von *Porstmann* und *Knobloch* durchgeführten Reihenuntersuchungen wurde festgelegt, daß die Mittelwerte des kritischen Saugdruckes bei Diabetikern unter den von *Kühn* ermittelten Normalwerten bei Stoffwechselgesunden liegen. Die in Abb. 1 gezeigten Ausgangswerte liegen ebenfalls deutlich unter der vergleichbaren Altersnorm, wir bestätigten somit die bekannte Tatsache, daß im Gefolge des Diabetes mellitus eine Herabsetzung der Kapillarresistenz besteht, die nach übereinstimmenden Angaben auf der erhöhten Kapillarbrüchigkeit beruht.

Unter der Therapie mit Adrenochrom-monosemicarbazon resultiert eine Zunahme der Kapillarresistenz, die bei den durchgeführten Untersuchungen abhängig von der Menge der verabreichten therapeutisch wirksamen Substanz erscheint. Während bei den niedrigeren Dosierungen der therapeutische Effekt nach Beendigung der Injektionen deutlich nachläßt, beobachteten wir mit einer höheren Dosierung eine noch länger anhaltende günstige Beeinflussung der Kapillarresistenz.

Obwohl bekanntlich die Kapillarresistenz in keiner eindeutigen Beziehung zur Kapillarpermeabilität steht, konnten wir zeigen, daß bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse aus der Gewebsclearance mit markierten Substanzen diese parallel mit den Ergebnissen der Ermittlung des kritischen Saugdruckes laufen. Aus der Steigerung des Zirkulationsindex nach einer kurzfristigen Applikation von Adrenochrom-monosemicarbazon folgern wir eine günstige Beeinflussung der beim Diabetiker pathophysiologisch erniedrigten Werte der Kapillarpermeabilität. Je höher ein Zirkulationsindex ist, desto schneller erfolgt der Abtransport der injizierten markierten Lösung, unsere Untersuchungsergebnise erlauben also Rückschlüsse auf eine anzunehmende Normalisierung der Kapillarpermeabilität.

Mit dem gleichsinnigen Verlauf der gegenübergestellten Untersuchungsmethoden wird die Aussagekraft der relativ unkomplizierten Methode zur Bestimmung des kritischen Saugdruckes unterstrichen.

Klinische Beobachtungen

Nachdem wir uns durch die geschilderten Untersuchungen von der deutlichen Kapillarwirksamkeit des Adrenochrom-monosemicarbazons überzeugen konnten, verwandten wir das Adrenoxyl in der Therapie der diabetischen Spätkomplikationen.

Für die Dosierung glaubten wir, kein besonderes Schema festlegen zu müssen, sie wurde dem jeweiligen Krankheitsbild individuell angepaßt. In allen Fällen verabreichten wir das Adrenoxyl in Form von intravenösen Injektionen.

Als Hauptindikation für die Adrenoxyl-Therapie sehen wir zunächst die **Retinitis diabetica** an. Diese wohl schwerwiegendste stoffwechselbedingte Schädigung des Kapillarsystems ließ sich durch die exakte Beurteilung des Augenhintergrundes deutlich festlegen, die Einteilung in die einzelnen Stadien entsprechend der Ausprägung des Kapillarschadens erfolgte nach den bei *Wiese* zitierten Angaben.

Weiterhin gaben wir Adrenoxyl im Rahmen der Behandlung der diabetischen **Extremitätengangrän.** Während wir die Behandlung der Retinitis diabetica neben der Insulintherapie der Stoffwechselstörung allein mit Adrenoxyl vornahmen, führten wir bei den Patienten mit Extremitätengangränen selbstverständlich zusätzlich zur kapillarwirksamen Therapie eine entsprechende Lokalbehandlung und auch gleichzeitig die von *Bürger* inaugurierte Therapie mit hohen Kohlenhydratgaben und entsprechend gesteigerter Insulinzufuhr durch.

Einzelheiten des Therapieverlaufs (Verhalten des kritischen Saugdrucks) bei der Retinitis diabetica, bei diabetischer Gangrän und Langzeit-Diabetes haben wir tabellarisch zusammengestellt; Interessenten können diese Tabellen gern bei uns anfordern.

Beurteilung

Eine Objektivierung der Therapieerfolge bei den diabetischen Spätkomplikationen ist begreiflicherweise vom klinischen Standpunkt aus gesehen etwas schwierig. Bei den Patienten mit Retinitis diabetica wurden selbstverständlich ophthalmologische Kontrolluntersuchungen vor und nach der Therapie durchgeführt. *Blatz* berichtet an anderer Stelle ausführlich über ophthalmoskopische Befunde bei der Retinitis diabetica unter Adrenoxyl-Therapie. Bei den hier geschilderten Patienten läßt sich der Gesamteindruck der ophthalmologischen Beurteilung dahingehend zusammenfassen, daß bei fast allen Fällen eine leichte Visusverbesserung zu sehen war und daß sich besonders bei den fortgeschrittenen Stadien eine günstige Tendenz zur Resorption bestehender Retinablutungen erkennen ließ.

Als Behandlungserfolg sahen wir bei den Patienten mit Extremitätengangrän in allen Fällen eine Beeinflussung des Lokalbefundes. Bei der feuchten Verlaufsform war eine schnellere Mumifizierung zu beobachten, eine raschere Demarkierung imponierte bei den trocke-

nen Verlaufsformen. Weiterhin bestand der Eindruck der wesentlich besseren Durchblutung im Wundgebiet mit gleichzeitig zufriedenstellender Granulationsbildung, bestehende lokale Entzündungen schienen sich unter der Therapie relativ rasch zurückzubilden. Die als subjektiv erscheinenden Angaben über die Wirkung der Adrenoxyl-Therapie auf die Extremitätengangrän beziehen sich auf einen Vergleich mit einer gleichzeitig ohne kapillarwirksame Medikamente behandelte Klientel.

Als objektive Aussage über eine Therapiewirkung auf die Kapillarfunktion benutzten wir die vor und nach der Therapie ermittelten kritischen Saugdruckwerte. Als Bezugsgröße dienten wiederum die zitierten „Normwerte" des kritischen Saugdruckes bei Diabetikern. Tab. 1 läßt erkennen, daß die festgestellten Mittelwerte der Kapillarresistenz vor der Adrenoxyl-Therapie bei beiden Behandlungsgruppen die annähernd gleiche Differenz zum Diabetes-Normalwert aufweisen. Die mittlere Steigerung des kritischen Saugdruckwertes nach der Therapie ist jedoch bei der Gruppe der Patienten mit diabetischer Extremitätengangrän deutlich höher als bei der Behandlungsgruppe mit Retinitis diabetica.

Tabelle 1

	Mittlere Differenz des kritischen Saugdruckwertes in mm Hg zur Diabetes-Norm (vor Therapie)	Mittlere Zunahme des kritischen Saugdruckwertes in mm Hg gegenüber dem Ausgangwert (nach Therapie)
Retinitis diabetica	— 18 7	+ 17,25
Diab. Gängrän	— 19,1	+ 31,1

Die Diskrepanz der in der Steigerung der kritischen Saugdruckwerte festgestellten Wirkung der Adrenoxyl-Therapie in den beiden Behandlungsgruppen dürfte wohl damit zu interpretieren sein, daß bei den Patienten mit diabetischer Retinopathie in allen Fällen eine doch mehr generalisierte Kapillarschädigung zu unterstellen ist, weiterhin ist zu berücksichtigen, daß bei den Patienten mit diabetischer Gangrän wie oben betont eine zusätzliche Therapie gegeben wurde, die allein schon durch die gesteigerten Kohlenhydratgaben und durch die erhöhte Insulinzufuhr kapillarwirksam ist.

Die in der Literatur übereinstimmend gemachten Angaben, daß die Adrenochrom-monosemicarbazone trotz ihrer Herleitung aus dem Adrenalin keinen sympathiko-mimetischen Effekt aufweisen, konnten wir in allen Fällen bestätigen. Insbesondere beobachteten wir keine Beeinflussungen des Kohlenhydratstoffwechsels, die auf das Adrenoxyl zurückgeführt werden mußten. Überhaupt traten keinerlei unerwünschte Nebenerscheinungen auf, auch subjektive Angaben der Patienten, die auf eine ungünstige Therapiewirkung bezogen werden konnten, wurden nicht gemacht.

Die Untersuchungen mit Radiojod wurden im Isotopenlabor der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- ud Kieferkrankheiten Leipzig durchgeführt. Wir sind Herrn Oberarzt Dr. *L. Schuster* für seine freundliche Unterstützung zu großem Dank verpflichtet.

Schrifttum: Bacq, Z. M. u. a.: L-action des l'adrénochrome et de sa semicarbazone sur le débit cardiaque due chien. — Arch. int. Physiol., 57 (1949), S. 62. — Bacq, Z. M. et Derouaux, G.: La semicarbazone de l'adrénochrome. Sem. Hôp., Paris, 26 (1950), S. 3347. — Bax, H. R. et Laterveer, A. M. — Het bloedverlies bij longoperaties, Ned. T. Geneesk., 4 (1954), S. 2932. — Béal, G. J. u. a. — La semicarbazone de l'adrénochrome hémostatique biologique à action tissulaires. — Rev. stomat., 48 (1947), S. 616. — Blatz (in Vorbereitung). — Beaudet, C., Debot, F., Lambot, H. et Toussaint, J.: La monosemicarbazone de l'adrénochrome. Experientia, 7 (1951), S. 293. — Bürger, M.: Angiopathia diabetica. Thieme-Verlag, Stuttgart (1954). — Braconier, Fr., Le Bihan, H. et Beaudet, C.: L'Adrénochrome et ses derives, Arch. int. Pharmacodyn., 69 (1943), S. 181. — Derouaux, G.: Etude expérimentale de l'action hémostatique de la monoxime et de la mono-semicarbazone de l'adrenochrome. Arch. int. Pharmycodyn., 69 (1943), S. 142. — Friedländer, M.: Über Blutstillung und Schockbekämpfung in der Chirurgie. Wiss. Beiblatt Z. Mat. med. Nordmark (1956), Nr. 17. — Herve, A. et Lecomte, J.: Action de la semi-carbazone de l'adrénochrome sur les pétéchies provoquées par le rayonnement X. Arch. int. pharmacodyn., 79 (1949). S. 109. — Hensel, H.: Klin. Wschr., 34 (1956), S. 1223. — Kühn: Z. Altersforsch., 5 (1951), S. 137. — Porstmann: Die Kapillarresistenz als meßbare Größe des diabetischen Gefäßschadens. Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr. (1954), S. 14. — Knobloch, U.: Kapillarresistenz bei Diabetikern. Diss. Leipzig (1953). — Parrot, J.-L.: Diminution de la perméabilité des capillaires sous l'influence de l'adrénochrome. C. R. Soc. biol., 143 (1949), S. 819. — Prévost, H. u. a.: Elevation de la résistance capillaire sous l'influence du leucodérivé de l'iodadrénochrome et de la monosemicarbazone de l'adrénochrome. C. R. Soc. Biol., 141 (1947), S. 1043. — Ries, W.: Physiologie u. Pathologie der Kapillarpermeabilität unter besonderer Berücksichtigung des Diabetes mellitus. VEB Carl Marhold Verlag, Halle/S. (1956). — Ries, W., Schuster, L. u. Wegner, H.: Gewebsclearance mit Jod[131] bei Gesunden und Diabetikern. Symposium, Gefäßwand und Blutplasma, Magdeburg, Okt. (1959). — Ries, W., Schuster, L., Seige, K. u. Wegner, H.: Gewebsclearance mit Jod[131] bei Diabetikern. Klin. Wschr., 38 (1960), 14, S. 681—683. — Sartori, C.: Blutstillung und Blutgerinnung. Mat. med. Nordmark, 9 (1957), Nr. 3. — Stangl, E.: Klin. Untersuchungen über die hämostatische, dynamogene und permeabilitätshemmende Wirkung von Adrenochrom. Praxis, 40 (1951), S. 713. — Stangl, E.: Klin. Erfahrungen über die muskeldynamische Wirkung des Adrenoxyl. Ther. Umschau, 10 (1953), S. 64. — Wajzer: Bull. Soc. Chim. Biol., 29 (1947), S. 237, 341, 347. — Wiese: Vortrag zur Ophthalmologentagung Halle (1953).

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Horst Wegner, Med. Univ.-Klinik, Leipzig C 1, Johannisallee 32.

DK 616.379 - 008.64 - 06 - 085 Adrenoxyl

SOZIALE MEDIZIN UND HYGIENE

Aus der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik (Vorstand: Prof. Dr. med. *L. Hörbst*) und der Medizinischen Klinik (Vorstand: Prof. Dr. med. *A. Hittmair*) der Universität Innsbruck

Nikotinsucht und ihre Behandlung

von K. JOCHUM und F. JOST

Zusammenfassung: Der Nikotingenuß wird bei chronischen Rauchern als Sucht in weitem Sinne des Wortes aufgefaßt. Nach Darlegung einiger wichtiger Faktoren des Nikotingenusses wie Resorption, Gewöhnung, Abstinenzerscheinungen wird das Problem der Raucherentwöhnung unter Zuhilfenahme von Lobelin behandelt. Es wird ein „Betreuungsplan" zur gezielten Nikotinentwöhnung aufgestellt, der die medikamentöse Nikotinentwöhnung durch Lobelin (Unilobin-Tabletten) mit der Ausnützung (auto-)suggestiver Entwöhnungsbereitschaften, psychischen und soziologischen Halthilfen verbindet. Bei 104 Probanden konnten 73% Erfolge erzielt werden.

Summary: Nicotine Addiction and its Treatment. The use of nicotine in chronic smokers is considered to be addiction in the widest sense of the word. After discussing a few important factors in the use of nicotine, such as absorption, habituation, and withdrawal symptoms, the problem of ceasing to smoke with the help of lobeline is mentioned. A "plan of care" for cases of nicotine withdrawal is outlined in which the use of lobelin (Unilobin-tablets) is combined with auto-suggestion which utilizes the patient's readiness for withdrawal to give him psychological and sociological support. Out of 104 persons success was achieved in 73%.

Résumé: La nicotinomanie et son traitement. L'usage de la nicotine est considéré chez les fumeurs invétérés comme une manie dans l'acception la plus large du terme. Les auteurs exposent quelques-uns des facteurs importants de la consommation de nicotine, tels que résorption, accoutumance, phénomènes d'abstinence et traitent ensuite du problème de la désaccoutumance au moyen de la lobéline. A cet effet, ils dressent un plan visant la désaccoutumance spécifique et qui associe la désaccoutumance médicamenteuse à base de lobéline (comprimés d'Unilobine) et l'utilisation de dispositions (auto-) suggestives à la désaccoutumance, de même que des recours à point d'appui psychiques et sociologiques. 73% de succès ont pu être obtenus chez 104 sujets soumis à l'expérimentation.

Eine große Zahl von Krankheiten, überwiegend Herz und Kreislauf betreffend, gelten schon seit langem als Indikation für eine Raucherentwöhnung. Die Einstufung des Nikotingenusses und seiner Folgen als Zivilisationskrankheit hat in unserer Zeit der Reizüberflutung das Interesse an einer wirksamen Methode zur Nikotinentwöhnung erneut betont und in den Vordergrund gerückt.

Der Nikotingenuß ist bei vielen chronischen Rauchern der Ausdruck einer polyätiologisch determinierten, der Schwere nach unterschiedlichen Nikotingewöhnung und -sucht, bei welcher eine große Zahl von Faktoren und Motiven eine Rolle spielt. Das Suchtphänomen wird in weitem Sinne definiert als Ausdruck einer spezifisch gesteuerten, graduell unterschiedlichen, süchtigen Entartung einer allgemeinmenschlichen Disposition zu lust- und genußverbundener Erfüllung des Lebens und Lebenserweiterung.

Mit dieser Auffassung des Nikotingenusses als Sucht in weiterem Sinne ergeben sich für eine wirksame Nikotinentwöhnung zwangsläufig getrennte Aspekte: die Antagonisierung der Nikotinwirkung auf pharmakodynamischem Weg und die Normalisierung der individuell suchtbedingten Faktoren; aber auch die zwingende Folgerung, daß nur in zweckentsprechender Berücksichtigung aller Faktoren ein Wirksamwerden der therapeutischen Bemühungen erreicht werden kann.

Nikotin

Die bekannten toxischen Eigenschaften des Nikotins, das bei einmaliger Zufuhr der geringen Dosis von ca. 4 mg toxisch und von etwa 50 mg beim Menschen bereits tödlich ist, werfen die Frage auf, welche pharmakologischen Besonderheiten beim Tabakrauchen wirksam werden, daß so selten das Bild der akuten Nikotinintoxikation auftritt.

Nikotindosis und Resorption

Beim Rauchen gelangt eine bestimmte Giftmenge in den Organismus. Diese ist abhängig vom Nikotingehalt und der Zubereitung des gerauchten Tabaks, aber auch, und zwar in hohem Maße, von den Rauchergewohnheiten.

Der Nikotingehalt des Tabaks schwankt in ziemlich weiten Bereichen von den in den letzten Jahren gezüchteten, fast nikotinfreien Sorten mit einem Gehalt unter 0,2% bis zu etwa 3%. Für Zigaretten kann ein mittlerer Nikotingehalt von etwa 1—2% angenommen werden.

Für die Giftwirkung ist der Zeitfaktor von entscheidender Bedeutung. Mit einer bei rascher Verabreichung sicher tödlichen Dosis läßt sich im Experiment leicht jene Zeitdauer finden, die bei langsamer Zuführung keine Wirkungen mehr hervorruft; dann nämlich, wenn entweder der Schwellenwert nicht mehr erreicht wird oder der Vergiftung das zeitliche Wirksamwerden des Entgiftungsprozesses entgegenwirkt.

Beim Rauchen muß zwischen der im Tabak an sich vorhandenen Nikotinmenge und der zur Resorption gelangenden unterschieden werden. In einer üblichen Zigarre ist meist weit mehr als 50 mg enthalten, trotzdem treten beim Rauchen kaum Vergiftungserscheinungen auf, tödliche Vergiftungen sind jedoch beschrieben *(Pohlisch).*

Vom Nikotin des Tabakfabrikates entfällt beim Rauchen von vorneherein jener Anteil, der in der Glutzone verbrannt wird. Ein Teil geht mit dem Nebenstromrauch in die Luft, ein weiterer Teil des Nikotins schlägt sich im Stummel nieder, so daß mit dem Hauptstrom etwa 20—50% des Gesamtnikotins einer filterfreien Zigarette in die Mundhöhle gelangen *(Koenig, Wenusch, Preiss et al.).* Wieviel nun von diesen durchschnittlich 30% des Nikotins zur Resorption gelangen, hängt davon ab, ob und wie tief inhaliert wird oder ob es der Raucher schon beim Mundrauchen bewenden läßt.

Nach *Wenusch* werden beim tiefsten Inhalieren 100% des mit dem Hauptstromrauch in die Bronchien gelangten Nikotins resorbiert, bei mäßigem Inhalieren etwa 50%, während beim Mundrauchen nur noch 5—15% an Nikotin zur Resorption gelangen. Somit schwankt die Nikotindosis einer gerauchten Zigarette mit etwa 10 mg Nikotingehalt zwischen 0,15—3,0 mg. Über die vom Zigarettenraucher insgesamt resorbierte Nikotinmenge schwanken die Angaben der Untersucher ganz beträchtlich; beim Mundrauchen wäre unter Annahme der hohen Werte von *Bodnar* die letale Einzeldosis bei etwa 20 Zigaretten erreicht, *Wenusch* hingegen rechnet selbst bei mäßigem Inhalieren erst bei 40 Zigaretten pro Tag mit einer resorbierten Nikotindosis von 60 mg. Gleichgültig, welche Zahl man annimmt, es steht fest, daß ein beträchtlicher Teil der Raucher über den Tag verteilt eine Gesamtmenge an Nikotin resorbiert, die bei einmaliger Applikation zum Tod führen müßte. Nur dem rasch arbeitenden Entgiftungsmechanismus ist es zu verdanken, daß akute tödliche Nikotinintoxikationen selten sind. Daß aber Nikotin Ursache oder Mitursache einer großen Reihe von Erkrankungen darstellt, steht heute außer Zweifel *(Jost* u. *Tuba).*

Gewöhnung:

Wenn von den Erfahrungen des praktischen Lebens ausgegangen wird, lassen verschiedene Beobachtungen *(Wenusch, Ruppert, Rietschel)* die Möglichkeit einer Nikotintachyphylaxie trotz der Schnelligkeit des Nikotinabbaues am Menschen nicht ausschließen. Von einer pharmakologischen Gewöhnung, für die eine qualitative und quantitative Änderung der Dosis-Wirkungsbeziehung gefordert werden müßte, kann in quantitativer Hinsicht wohl kaum gesprochen werden, in qualitativer Hinsicht fehlen trotz mancher „Anpassungsvorgänge" ebenfalls schlüssige Beweise *(Pohlisch).*

Abstinenzerscheinungen

Unsere Auffassung des chronischen Tabakrauchens als Nikotinsucht im weiten Sinne des Wortes muß auch der Frage von Entziehungssymptomen gerecht zu werden versuchen.

Gegenüber dem echten Suchtgift bestehen beim Nikotin wesentliche Unterschiede. Das Auftreten von Nikotinentwöhnungssymptomen wird zum Teil überhaupt negiert, doch es besteht kein Zweifel, daß das abrupte Absetzen des Nikotins beim intensiven chronischen Raucher eine recht bedeutende Symptomatik im Bereich des Neurovegetativums auslösen und Krankheitswert erhalten kann. Allgemein bekannt ist die starke innere Unruhe bei Nikotinentzug; häufig treten auch Herzklopfen, Kollapsneigung, Präkordialschmerz und Obstipation auf. Auffällig ist, daß bei radikaler Änderung der Lebensweise wie etwa im Urlaub, bei Klimawechsel, aber auch bei fieberhaften Erkrankungen der Tabakentzug ohne Schwierigkeiten überwunden werden kann. *Pohlisch* schreibt: Tabakabstinenz ist mehr als ein rein psychologischer Vorgang des Verzichts auf eingeschliffene Gewohnheiten des Lebens . . ., beim Tabak muß man körperliche Vorgänge einer „Umstimmung der vegetativen Reaktionslage" annehmen, auch wenn organische Entziehungserscheinungen nicht nachweisbar sind.

Raucherentwöhnung

Nur der begründete Verdacht einer drohenden oder die Diagnose einer manifesten Nikotinschädigung soll den Arzt veranlassen, seinem Patienten den Tabakkonsum zu verbieten. Spontane Wünsche, bei der Tabakentwöhnung mitzuhelfen, wird der Arzt selbstverständlich unterstützen, doch wollen wir einer allgemeinen Tabakentwöhnung aus prinzipiellen Gründen nicht das Wort reden.

Bei der Auffassung des Tabakrauchens als Sucht ist die nüchterne Anordnung an den Patienten, das Rauchen zu unterlassen, weitgehend zur Wirkungslosigkeit verurteilt. Nur wenigen gelingt es mit Willenskraft, mit ihrer jahrzehntelangen Gewohnheit zu brechen, meist wird dem tief eingewurzelten Rauchbedürfnis wieder nachgegeben. Die Zahl der angebotenen Nikotinentwöhnungsmittel hält kaum, was sie versprechen, wir versuchten deshalb unter Zuhilfenahme des Lobelins, einen umfassenden Weg auszuarbeiten.

Pharmakologie des Lobelins

Lobelin steht pharmakologisch in unmittelbarer Nachbarschaft des Nikotins. Ursprünglich fand es als Mittel bei Asthma und anderen Atmungsbeschwerden Erwähnung. Seine atmungsanregende Wirkung stellte sich bald in den Blickpunkt der Untersuchungen. *Heymans* identifizierte die atemanregende Wirkung als Erregung der Chemorezeptoren in Aorta und Glomus caroticum. Die Atemwirkung tritt nur bei parenteraler Zufuhr auf, eine orale Wirkung kann nicht oder nur in höchsten Dosen erzielt werden. Über das Schicksal des Lobelins im Organismus ist wenig bekannt, geeignete empfindliche Nachweisreaktionen fehlen.

Die Atmungswirkung klingt sehr rasch ab, Kumulation ist. ebenso wie Tachyphylaxie, nicht bekannt. Im autonomen Ganglion bewirkt Lobelin, ähnlich dem Nikotin, eine Erregung, der in höheren Dosen die Lähmung folgt. Am isoliert durchströmten Ganglion nach *Kibjakow* rufen Dosen von 1—10 μg Lobelin eine immer stärker werdende Nickhautkontraktion hervor, ähnlich dem Nikotin, unterschwellige Lobelindosen von 0,1—0,5 μg verstärken jedoch die Azetylcholinwirkung, was bei Nikotin nicht der Fall ist *(Konzett).* Die Wirkung auf die Nebenniere ist bei Lobelin und Nikotin fast die gleiche.

Gemeinsam ist Nikotin und Lobelin ohne Rücksicht auf die notwendigen Dosen, ihre Wirkung auf die Chemorezeptoren sowie deren Aufhebbarkeit durch Ganglienblocker *(Heymans, Moe, Hazard, Wick),* die gleichsinnige Wirkung auf sympathische Ganglien und die isolierte Gefäßwirkung. Unterschiedlich wirken Nikotin und Lobelin in bezug auf Sensibilisierung des Ganglion cervicale für Azetylcholin am isolierten Darm; Lobelin ist subokzipital wirkungslos oder atemanregend, Nikotin bewirkt Apnoe.

Als Atmungsstimulans steht Lobelin ausschließlich in Ampullen in Verwendung. Für die Tablettierung des Lobelins müssen besondere stabilisierende Maßnahmen getrof-

fen werden, da sonst der Lobelingehalt inkonstant wird und störende Abbauprodukte wie Azetophenon auftreten. Mit einer von *E. Wyler* erarbeiteten Methode zur Lobelinbestimmung konnten in Handelsware Verluste bis zu einem Drittel der deklarierten Menge festgestellt werden.

Nikotinentwöhnung mit Lobelin

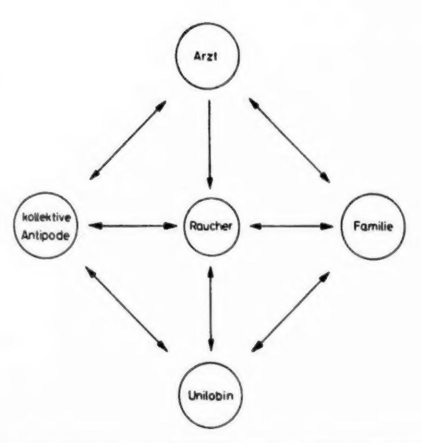
Dorsey versuchte 1936 Tabakentwöhnung mit Lobelin aus der Erwägung heraus, mit dem ähnlich wirkenden Lobelin eine Substitution des Nikotins zu erreichen und erzielte ermutigende Erfolge, die er auf eine Dämpfung der sonst schwer zumutbaren Nikotinentziehungssymptome zurückführte. *Dorsey* betont aber bereits, daß der Wille, das Rauchen aufzugeben, eine Voraussetzung für den positiven Abschluß der Entwöhnung darstellt. *Wrigth* u. *Littauer* lehnten dagegen das Lobelin wegen zu vieler Nebenwirkungen in den von *Dorsey* verwendeten hohen Dosen ab. *Rapp* u. *Ohlen* prüften an 200 Patienten die Wirkung des Lobelins auf die Rauchsucht und kamen zur Erkenntnis, daß gleichzeitige Gabe von Alkalien eine Herabsetzung der Lobelindosis gestattet und 80% Erfolge erzielt. Ein Versuch, Lobelin mit Meprobamat zu kombinieren und damit den angeblich entspannenden Effekt des Rauchens zu verstärken bzw. zu ersetzen, scheiterte völlig, da den Tatsachen der Rauchsucht in keiner Weise Rechnung getragen wurde.

In unseren ersten Versuchen *(Jost* u. *Jochum)* berücksichtigten wir anfänglich konsequent nur die medikamentöse Seite der Nikotinentwöhnung, allerdings bei Patienten, die entweder selbst Nichtraucher werden wollten oder aus medizinischen Gründen ärztlichen Rat dazu erhielten. Es galt uns in erster Linie den pharmakologischen Eigeneffekt des Lobelins festzulegen und seine Brauchbarkeit als medikamentöse „Krücke" zur Raucherentwöhnung zu untersuchen. Anfänglich verwendeten wir ausschließlich Lobelin-Ampullen, deren Lösung wir zum Teil auch oral verabreichten, erst nachdem eine exakte Stabilisierung des Alkaloids in langwierigen Versuchen gelungen war, konnten wir mit Unilobin-Tabletten*), die 2,0 mg Lobelin enthalten, Nikotinentwöhnungsversuche an einer größeren Anzahl von Rauchern durchführen.

Kurschema der gezielten Nikotinentwöhnung

Das Ziel jeder erfolgversprechenden Nikotinentwöhnung ist die totale Elimination des multifaktoriell bedingten und mehrschichtig verankerten, häufig süchtig entarteten Nikotinbedürfnisses. Daher ist bei der Behandlung eine entsprechende Berücksichtigung der verursachenden und fördernden somatischen, funktionellen, psychodynamischen und soziologischen Gewöhnungsfaktoren und Suchtmotive notwendig. Die Raucherpersönlichkeit soll nach Möglichkeit in Richtung eines psychophysichen Umstimmungsprozesses beeinflußt werden. In diesem Umstimmungsprozeß spielt ein für die Praxis auch ambulant anwendbarer „Betreuungsplan" eine wichtige Rolle (Abb.), in dem die gezielte Raucheranamnese, die Verabreichung von Unilobin, die Einbeziehung des Ehepartners oder der Familie, die Entwöhnung in gleichgesinnten Gruppen, gerichtete Suggestionen, die Schaffung von „Ersatzschablonen" u. a. aufeinander abgestimmte therapeutische Wirkungsfaktoren darstellen. Im ähnlichen Sinn haben schon vor uns *Ejrup, Henke u. a.* in zum Teil eigens eingerichteten Heimen Raucherentwöhnung durchgeführt.

*) Unilobin-Tabletten wurden uns von der Badischen Arzneimittelgesellschaft, Baden-Baden, in freundlicher Weise zur Verfügung gestellt.



Aufeinander abgestimmte — rückgekoppelte Wirkungsfaktoren bei der ambulanten Nikotinentwöhnung.
Raucher: Raucherpersönlichkeit.
Arzt: Gezielte Raucheranamnese, ärztliche Gespräche, Führung und Zeitwahl der Kur, gerichtete Suggestionen, psychische Halthilfen, Koordinierung der einzelnen Wirkungsfaktoren.
Familie: Mittun des Ehepartners bei der Entwöhnung, positive Beeinflussung, Aufklärung von seiten des Arztes, Information.
Kollektive Antipode: Entwöhnung in eigenen Heimen, gleichgesinnte Gruppen, geeignetes Entwöhnungsmilieu, Antinikotinklub, Gegenpropaganda, soziologische Halthilfen.
Unilobin: Lobelin-Stützung.

1. Die gezielte Raucheranamnese

Eine sachgerechte Erhebung der gezielten Raucheranamnese besitzt bereits therapeutischen Wert. Neben dem Festhalten der üblichen Anamnesedaten sind erste Rauchversuche, Zeitdauer des chronischen Tabakkonsums, Tabaksorten, Rauchergewohnheiten und in Form einer kurzen Charakterskizze die Raucherpersönlichkeit und der Rauchertypus (Genuß-, Gewöhnungs-, Bedürfnis-, Sucht-, Gelegenheits-, Entspannungs-, sporadische, etc.-Raucher) zu erfassen sowie allfällige somatische, funktionelle, psychische und soziologische Nikotinschäden. Von den reversiblen Folgen des chronischen Rauchens sind vor allem die unlustbetonten, daher suchtfördernden Abstinenzsymptome zu erwähnen.

2. Ausnützung und Provokation (auto-) suggestiver Bereitschaften zur Nikotinentwöhnung

Der eigene Wunsch zur Nikotinentwöhnung bildet immer die stärkste innere Bereitschaft und suggestive Kraft zum Gelingen der Entwöhnungskur. Die meisten leichten Raucher können sich willensmäßig längere Zeit oder dauernd des Nikotins enthalten, aber nur wenigen — an sich willensstarken — Suchtrauchern gelingt die spontane Totalabstinenz über längere Zeit. Der eigene Wunsch zur Raucherentwöhnung bedeutet ferner eine positive Einstellung zur Kur mit allen ihren Vorteilen bezüglich Lenkung und Wirksamkeit der gerichteten Suggestionen.

Viele chronische Raucher kommen unter dem Druck der manifesten Nikotinfolgen zur Entwöhnung. Diese Raucher befinden sich in einer Zwangssituation — hier die Angst vor den Nikotinfolgen, da das süchtige Verlangen nach der Noxe — die geschickt im Sinne der Entwöhnung und damit zum Wohle des Rauchers auszunützen ist. Erklärung des Kurschemas, des Kurverlaufes und des Therapiezieles schafft beim Raucher Vertrauen, innere Sicherheit und den Glauben an den therapeutischen Erfolg. Der Proband soll den Eindruck gewinnen, eigentlich sei es sein freier Wille, sich des Rauchens zu entwöhnen.

3. Die Unilobin-Medikation

Klinische Aspekte: Die Verabreichung von Unilobin ist der wichtigste therapeutische Faktor der Nikotinentwöhnung. Die wirksame Komponente der Unilobin-Medikation ist das Auftreten einer individuell verschieden stark ausgeprägten Rauchunlust. Leichte Formen der Rauchunlust sind Schmecken der Zigarette wie Heu, Kratzen im Rachen, Magen-Darm-Sensationen u. a. Ausgeprägte Formen der Rauchunlust zeigen vegetative Begleitsymptome und Syndromcharakter: Schwindel, Zephalgien, Brechreiz, Schweißausbruch, synkopale Symptome u. a. Das „Lobelin-Nikotin-Syndrom" = LNS (*Jost* u. *Jochum*) trat während der Unilobin-Kur jeweils am stärksten bei Rauchversuchen auf und dauerte, langsam abklingend, eine halbe bis zwei Stunden. Es war gelegentlich eindrucksvoll, zu beobachten, wie das Rauchbedürfnis unter Unilobin fast schlagartig nachließ und die Probanden teils das Rauchen überhaupt ablehnten oder die wenigen Rauchversuche nach wenigen Zügen abbrachen. In keinem einzigen Fall traten drastische Nebenwirkungen auf, die zum Abbrechen der Kur gezwungen hätten. Wiederholungen des Unlusterlebnisses bei Rauchproben „verleiden" mit der Zeit das Rauchen und lassen das süchtige Verlangen nach Nikotin verebben. Die Wirksamkeit der Nikotinunlust oder Unverträglichkeit wird durch andere Faktoren des Betreuungsplans verstärkt: Nikotinentwöhnung im Verband ist z. B. wesentlich eindrucksvoller und einprägsamer, weil die zwischenmenschliche Kontaktnahme mit dem Mitleidenden das Unlusterlebnis des LNS verstärkt.

Wirkungsmechanismus. Die Frage nach dem Wirkungsmechanismus kann in diesem Rahmen nur gestreift werden. Wie wir oben bereits erwähnt haben, bestehen zwischen Lobelin und Nikotin eine Reihe gemeinsamer, aber auch unterschiedlicher Wirkungsmerkmale. Im Organismus soll zwischen Lobelin und Nikotin „gekreuzte Toleranz" (*Gilman* u. *Godman*) bestehen, die zur Entwicklung des LNS wesentlich beitragen dürfte. Die Intensität und Dauer des LNS ist von der gerauchten Tabaksorte bzw. deren Nikotingehalt, Alter, Geschlecht etc. und auch von der Lobelindosis abhängig. Nach unseren Erfahrungen weist eine Reihe von Beobachtungen, wie etwa die betonte Rauchunlust, auf einen Substitutionsmechanismus hin, andererseits bestätigt das Auftreten des LNS das Bild einer Unverträglichkeit der gemeinsamen Verabreichung beider Alkaloide entweder als Ausdruck der gekreuzten Toleranz oder gegenseitiger Sensibilisierung und Wirkungsverstärkung.

Dosierung und Anwendung. Wir gaben die ersten drei Tage 4—6mal 1 Tablette in etwa zweistündigem Abstand und blieben, sofern am zweiten oder dritten Tag das Rauchen spontan unterblieb oder das Rauchbedürfnis eingeschränkt erschien, durch acht Tage bei der gleichen Dosis, um dann im Drei-Tage-Rhythmus jeweils eine Tablette zu streichen, bis mit einer Tablette (eventuell zwei) in der vierten Woche die erste Kur beendet ist. Wenn nach drei Tagen kein Effekt sichtbar wird, steigern wir die Dosis bis auf acht Tabletten im Tag, unter bewußter Inkaufnahme eines eventuell verstärkten LNS und vermehrter Nebenwirkungen. Wenn auch nun nach drei Tagen keine Wirkung sichtbar wird, wird die Medikation abgebrochen und der Versuch zu einem anderen Zeitpunkt wiederholt.

In der Mehrzahl unserer Fälle handelt es sich um Personen mittleren Alters mit einem mehrjährigen Tabakabusus von über 20 Zigaretten täglich. Die meisten wünschten sich freiwillig eine Nikotinentwöhnung, sie konnten jedoch trotz mehrmaliger Versuche keine spontane oder willensmäßige Nikotinabstinenz erreichen. Ein kleiner Teil kam aus dringender medizinischer Indikation zur Entwöhnung. Die Behandlung wurde nach dem vorgetragenen Kurschema in den meisten Fällen ambulant durchgeführt. Die Probanden wurden zweimal wöchentlich zu kurzen Konsultationen bestellt.

Nebenerscheinungen und Kontraindikationen. Neben dem therapeutisch angestrebten temporären LNS nach Rauchversuchen beobachteten wir besonders bei leptosomen und asthenischen Rauchern Magen-Darm-Sensationen auch ohne Nikotingenuß. Kontraindiziert erscheinen uns fortgeschrittene oder blutende Ulzera des Magen-Darm-Traktes.

4. Psychische Halthilfen

Wir führten die Nikotinentwöhnung immer mit dem Wissen und dem Einverständnis des Rauchers durch. Die Kur auf „freiwilliger Basis", zusammen mit einer allgemeinen psychotherapeutischen Lenkung im Rahmen des ärztlichen Gesprächs, in der wohlwollenden Korrektur des Lebensstils, Besprechung des Therapiezieles, bedingt die notwendige Voraussetzung eines durchschlagenden Therapieerfolges: positive Einstellung zur Kur, Glauben an den Erfolg, „positive Übertragungssituation". Bei ängstlichen und hypochondrisch veranlagten Patienten ist der Hinweis wichtig, daß die Kur keinerlei Nachteile oder Dauerschäden mit sich bringt. Kritisch sind die ersten Tage bis Wochen nach dem Aufhören des Rauchens. Gelingt es in dieser Zeit nicht, seine Sucht, das Verlangen nach dem Tabakgenuß völlig zu dämpfen und Abstinenz zu erzielen, so ist auch bei beträchtlicher Reduzierung des momentanen Konsums eine größere Rezidivhäufigkeit gegeben. Manchmal bewährt sich zum Ausfüllen des Leeregefühls in der Abstinenzphase und auch später, die u. a. durch den Wegfall des Rauchzeremoniells bedingt sein dürfte, die Bereitstellung von Ersatzschablonen: Kaugummi, Elfenbeinzigarette, Hobbys, „konstruktive Süchtigkeiten" (Markensammeln etc.).

5. Soziologische Halthilfen

Für den Erfolg der Kur ist das Mittun der Familienangehörigen maßgeblich. Wenn die Gattin des Rauchers auch Raucherin ist, sollte sie gleichzeitig entwöhnt werden oder zumindest eine Beeinflussungstendenz zeigen, wie unbemerkt rauchen, aber auf keinen Fall provozieren. Der positive Einfluß der Angehörigen kann wesentlich zum Gelingen der Kur beitragen. Negativer Einfluß vereitelt das Gelingen und beschwört baldige Rezidive herauf. Kurfördernd ist die Wahl eines geeigneten Entwöhnungsmilieus. Die besten Erfolge brachten Entwöhnungen in eigens dafür eingerichteten Sanatorien oder in gleichgesinnten Gruppen. Auch die vorübergehende Trennung von der Familie, von der Berufsgemeinschaft dürfte ihren Teil zum Gelingen der Kur beitragen.

Therapeutische Resultate

Die unmittelbaren und kurzfristigen, nur kurz die Lobelinwirkungen überdauernden Resultate der Tabakentwöhnung einer ersten Versuchsgruppe erhöhten sich und wurden langfristig, sobald wir die rein medikamentöse Nikotinentwöhnung entsprechend der polyätiologischen Determination des Nikotinabusus und der Nikotinsucht in den vorgetragenen Betreuungsplan einbauten und konsequent alle zur Verfügung stehenden Möglichkeiten therapeutisch ausnützten.

Fallzahl	Erfolge = 73%			Mißerfolge = 27%	
	Total-abstinenz	Einschränkung des Tabakkonsums unter 25%	unter 50%	Nichteinhalten der Vorschrift	unwirksam
104	31 = 30%	30 = 29%	15 = 14%	10 = 10%	18 = 17%

Beratung und Betreuung nach der Nikotinentwöhnung

Bei total abstinenten Suchtrauchern kommt noch nach vielen Monaten das süchtige Verlangen nach dem Nikotin entweder spontan oder provoziert in Form von Suchtwellen zum Vorschein. Diese Phasen sind für „Suchtdurchbrüche" und damit für Rezidive gefährlich, sie sollen, wenn möglich, aufgefangen werden, was uns mit der Unilobin-Prophylaxe unter entsprechender Konsultation des ärztlichen Beraters mehrfach gelungen ist. Das Bewußtsein des Probanden, daß gegen Rauchversuche geeignete und wirksame Auffangmöglichkeiten bereitstehen, mindert a priori die Intensität der Rauchversuchung und der Suchtwelle.

Schrifttum: Dorsey, D. L.: Control of the tabacco Habit. Ann. Int. Med., 10 (1936), S. 628. — Eyrup, D.: Försök till avvänjning fran tobak medelst injektionsbehandlung. Svenska Läk.-Tidn. (1956), S. 2634. — Goodman, A. u. Gilman, L.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York (1956). — Henke, H.: Medikamentöse Therapie bei Nikotinabusus. Med. heute (1959), S. 556. — Jost, F. u. Jochum, K.: Nikotinentwöhnung mit Lobelin. Med. Klin., 54 (1959), S. 1059. — Koenig, P.: Tabak. Handbuch der Lebensmittelchemie, 6 (1934), S. 277. — Tuba, J. u. Jost, F.: Über Nikotingenuß, -schäden und -entwöhnung. Wien. med. Wschr., 110 (1960), S. 819. — Konzett, H.: Zur Pharmakologie von Lobelin. Arch. int. Pharmacodyn., 85 (1951), S. 446. — Lickint, F.: Tabak und Organismus. Stuttgart (1939); Ätiologie und Prophylaxe des Lungenkrebses. Dresden-Leipzig (1953). — Heymans, C., Boukaert, J. et Dautrebande, L.: Sinus aortidien et reflexes respiratoires. Arch. int. Pharmacodyn., 40 (1931), S. 54. — Hazard, R. et Corteggiani, E.: La butelline antagoniste de la Lobelin et de la Hordenine. Cron. Soc. Biol. (Paris), 139 (1945), S. 630. — Moe, G. K., Capo, L. R. et Peralta, B.: Action of TEA on chemorezeptor and streth rezeptor mechanismen. Amer. J. Physiol., 153 (1945), S. 601. — Polisch, K.: Tabak. Betrachtungen über Genuß- und Rauschpharmaka. Stuttgart (1954). — Rapp, G. W. u. Ohlen, A. A.: A critical evaluation of a lobeline based smoking deterrent. Amer. J. med. Sci., 330 (1955), S. 9. — Rapp, G. W., Dusza, B. T. et Blanchet, L.: Absorption and Utility of Lobeline as a Smoking Deterrent. Amer. J. med. Sci., 237 (1959), S. 287. — Rietschel, R.: Zur Frage der Tachyphylaxie. Nannyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak., 193 (1939), S. 454. — Ruppert, H.: Über tachyphylaktische Wirkungen von Isolobinin und Nikotin am Zentralnervensystem. Nannyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak., 199 (1942), S. 497. — Wenusch: Über die Zusammensetzung des Tabakrauches. Öst. Chem. Ztg., 11 (1939). — Wrigth, J. S. u. Littauer, D.: Lobelinsulfat, Pharmakologie und Anwendung in der Behandlung des Tabakmißbrauchs. J. Amer. med. Ass., 109 (1937), S. 649.

Anschr. d. Verff.: Dres. med. K. Jochum u. F. Jost, Innsbruck, Schillerstr. 3.

DK 615.783.2 - 099

THERAPEUTISCHE MITTEILUNGEN

Aus der Urologischen Abteilung des St.-Marien-Hospitals Gelsenkirchen-Buer (Leitender Arzt: Dr. med. *Klaus Merk*)

Klinische Erfahrungen mit dem neuen Spasmolytikum Lyspafen compositum

von HANS ETTEN

Zusammenfassung: Es wird über ein neues Spasmolytikum berichtet, das bei uns in seiner rektalen Darreichungsform erprobt wurde. Die Forderungen nach schnellem Wirkungseintritt, lange anhaltender Wirksamkeit, möglichst geringer Nebenwirkung und weitgehender Vermeidung von Suchtgefahr sind nach unserer Ansicht im Lyspafen compositum gut verwirklicht. Darüber hinaus wurde auch eine günstige Wirkung auf Krankheiten spastischer Genese beobachtet, die unser Fachgebiet nicht betrafen.

Summary: Clinical Experiences with the New spasmolytic agent Lyspafen compositum. The author reports on a new spasmolytic agent tested in his hospital in its rectal form of administration. The requirements such as rapid onset of action, long lasting efficacy, least possible side effect and widest possible elimination of the danger of habituation are satisfactorily fulfilled in Lyspafen compositum. Furthermore a favorable effect on diseases of spastic origin was observed which do not belong into the author's medical specialty.

Résumé: Enseignements cliniques acquis avec l'antispasmodique nouveau Lyspafen compositum. L'auteur rapporte au sujet d'un antispasmodique nouveau qu'il a expérimenté sous sa forme d'application rectale. A l'avis de l'auteur, le Lyspafen compositum manifeste rapidement son action, déploie une efficacité prolongée, présente des effets secondaires aussi minimes que possible et écarte dans une vaste mesure le risque de manie. De plus, il a aussi été observé une action favorable sur des maladies d'étiologie spasmodique qui ne concernèrent cependant pas le domaine spécial de l'auteur.

Bei der **Beurteilung eines Spasmolytikums** sind vom klinischen Standpunkt vor allem vier Gesichtspunkte maßgebend:

1. Schneller Wirkungseintritt, weil gerade von einem Spasmolytikum verlangt werden muß, daß akute Schmerzzustände damit erfolgreich zu bekämpfen sind,

2. möglichst lange anhaltende Wirksamkeit, um ein Wiederauftreten der Schmerzattacken tunlichst zu vermeiden bzw. mit einer möglichst geringen Medikamentenmenge einen optimalen Dauererfolg zu erzielen,

3. daß seine Nebenwirkungen in so erträglichen Grenzen

bleiben, daß von hier aus keine weitere Gefährdung des Patienten zu befürchten ist,

4. daß die Gefahr einer Gewöhnung möglichst nicht gegeben ist.

Im **Lyspafen compositum** (Cilag-Chemie) wurde uns ein Spasmolytikum zur Verfügung gestellt, das auf Grund seiner pharmakologischen Eigenschaften in der Lage ist, wie das Papaverin muskulotrop-spasmolytisch zu wirken, das Atropin in seiner neurotrop-spasmolytischen Wirkung zu übertreffen und das außerdem die Krampfwirkung des Histamins sicherer und ausgiebiger aufzuheben in der Lage ist als Atropin und Papaverin. Eine wirkungsvolle Ergänzung der spasmolytisch wirkenden Grundsubstanz erfolgt durch die Beigabe des Analgetikums Novamin-Sulfon.

Wir haben das Präparat in rektaler und parenteraler Anwendungsform an unserem urologischen Krankengut bei 50 Patienten angewandt. Unsere **Erfahrungen** damit sollen hier auszugsweise wiedergegeben werden.

1. Bei einem 58j. Berginvaliden, der sich wegen einer Purpura der Blase und wegen einer Prostatahypertrophie in unserer Behandlung befand, ließen sich die Kathetertenesmen innerhalb einer Stunde so vollkommen beseitigen, daß der seit langem durch quälenden Miktionszwang oft unterbrochene Schlaf jetzt über 6—8 Stunden eintrat.

Es bestand hier außerdem noch eine Silikotuberkulose mit Emphysembronchitis, deretwegen der Patient seit fast 10 Jahren an den Gebrauch von Alkaloiden (Dihydro-codeinon u. a.) gewöhnt war. Unter der Wirkung von Lyspafen compositum ließ sich der Gebrauch derartiger Mittel wesentlich einschränken, ohne daß eine erkennbare Gewöhnung an das neue Präparat zu verzeichnen war.

2. Bei einem 69j. Patienten waren sowohl vor wie nach der Elektroresektion (wegen Prostatahypertrophie) die quälenden Kathetertenesmen mit keinem anderen Medikament (außer Alkaloiden) so sicher und anhaltend zu beseitigen wie mit Lyspafen compositum.

3. Bei einem 68j. Mann, der wegen Prostatahypertrophie zweimal elektroreseziert war, konnten sowohl die Katheterschmerzen wie auch die seit langem auftretenden angiospastischen Beschwerden sehr eindeutig gebessert werden.

4. Bei einem 64j. Mann, der wegen einer Blasenpapillomatose behandelt wurde, ließen sich die Blasentenesmen, verursacht durch Dauerkatheter und Blutgerinnsel, mit Lyspafen compositum wirkungsvoller bekämpfen als mit den bisher bei uns verabreichten rektalen Spasmolytika.

5. Ein 75j. Mann mußte wegen einer Prostatahypertrophie innerhalb von 2 Jahren mehrfach elektroreseziert werden. (Eine Radikaloperation war wegen des reduzierten Allgemeinzustandes und einer daneben bestehenden andersartigen Systemerkrankung nicht möglich.) Bei ihm war die anhaltende Pollakisurie mit Lyspafen compositum merklich zu bessern. Außerdem glaubte der Patient, der an einem Glaukom beider Augen leidet, daß der fortdauernde Augendruck nach Lyspafen compositum bedeutend geringer sei, eine Angabe, die uns glaubwürdig erscheint, aber mit eigenen Untersuchungsmethoden nicht nachprüfbar ist.

6. Bei einem 45j. Mann, der an einer beiderseitigen Urolithiasis leidet, ließen sich die stundenlang anhaltenden Koliken nur durch intravenöse Gabe von Spasmolytika kupieren. Es mußten aber außerdem oft Dolantin oder Dilaudid verabreicht werden. Die Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen konnten mit Hilfe von Lyspafen compositum deutlich erkennbar verlängert werden, alleinige rektale Gabe reichte jedoch im allgemeinen nicht aus.

Im übrigen haben wir das Präparat angewandt bei Harnleitersteinleiden, bei Spasmen unklarer Genese im Bereich der ableitenden Harnwege und bei chronisch-entzündlichen Schrumpfblasen. Die gute Wirkung des Medikamentes ist auch in diesen Fällen nicht zu bestreiten, ein objektiver Vergleich mit den bisher angewandten Spasmolytika ist aber nicht möglich.

Bei einem inoperablen Blasenkarzinom wurde Lyspafen compositum ebenfalls angewandt. Wir glauben, daß mit Hilfe dieses Medikamentes die unumgänglichen Injektionen von Alkaloiden zahlenmäßig wenigstens zeitweise zu reduzieren waren, aber hier ist auf Grund der Natur der Krankheit erst recht keine objektive Vergleichsmöglichkeit gegeben. Trotzdem möchten wir auch diese Fälle hier anführen, weil sowohl bei ihnen wie auch bei den eingangs etwas ausführlicher dargestellten praktisch keine störenden Nebenwirkungen beobachtet wurden.

Wenn auch unser Beobachtungsgut vorerst nur klein ist, so sehen wir doch nach der relativ kurzen Erprobung die eingangs präzisierten Forderungen an ein klinisch brauchbares Spasmolytikum beim Lyspafen compositum in einer guten Form erfüllt.

Obwohl die rektale Applikation nicht den schnellstmöglichen Wirkungseintritt verbürgt, so muß doch gesagt werden, daß das erprobte Medikament seine Wirkung in fast allen Fällen nach auffallend kurzer Zeit entfaltet hat. Per injectionem aber sind prompte und zuverlässige Effekte zu erzielen. Die Dauer der Wirksamkeit war zwar unterschiedlich, aber sicher nicht kürzer als bei den bisher angewandten Mitteln gleicher Art. Die Nebenwirkungen konnten praktisch unbeachtet bleiben und, soweit das bei kurzer Beobachtungszeit und verhältnismäßig kleiner Anzahl von Testpersonen zu sagen ist, hat sich der Verdacht einer Gewöhnung nicht ergeben. Auffallend war allerdings, daß bei gehäuften Schmerzattacken Dosen des Medikamentes störungsfrei vertragen wurden, die normalerweise Nebenwirkungen hätten hervorrufen müssen.

Wir glauben jedoch nicht, daß dieser Umstand als Kriterium einer möglichen Gewöhnung angesehen werden muß, sondern als Beweis für die Annahme dienen darf, daß durch die Intensität spastischer Schmerzen die Verträglichkeit echter Spasmolytika individuell variiert wird, ohne daß Gewöhnung oder sonstwie behandlungsbedürftige Nebenerscheinungen auftreten.

Bei der Behandlung von besonders schmerzhaften Spasmen — z. B. Koliken — halten wir es für zweckmäßig, ein kräftiges und zuverlässiges Spasmolytikum von vornherein mit einem Analgetikum zu kombinieren. Auch bei der Behandlung von spastischen, durch chronische Leiden bedingten Schmerzen, erscheint uns eine solche Kombination als sinnvoll. Erfahrungsgemäß lassen namentlich die schon seit längerer Zeit bestehenden oder wiederkehrenden spastischen Schmerzen schneller nach, wenn gleichzeitig mit dem Spasmolytikum noch ein Analgetikum verabreicht wird.

Schrifttum: Formanek u. Weis: Wien. med. Wschr. (1958), 10, S. 214 f. — Stacher u. Böhnel: Wien. med. Wschr. (1958), 21, S. 468—470. — Habicht: Schweiz. Apoth.-Z. (1959), S. 737—740. — Fink u. Roth: Praxis, Schweiz. Rdsch. Med., 48 (1959), S. 904—907. — Kallenberg: Münch. med. Wschr. (1959), 12, S. 510—514.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. H. Etten, Gelsenkirchen-Buer, Marienhosp., Urolog. Abt.

DK 615.782 Lyspafen compositum

Aus der I. Medizinischen Abteilung des Wilhelminenspitals in Wien (Vorstand: Prof. Dr. med. *H. Siedek*)

Über den Einfluß von Kallikrein auf die Serumlipoide

von H. HAMMERL und O. PICHLER

Zusammenfassung: Nach Hinweisen auf die Pharmakologie und den Stoffwechsel des Kallikreins wird über den Einfluß dieser gefäßaktiven Substanz auf den Lipoidstoffwechsel berichtet. Fortlaufende i. m. Verabreichung von aktiviertem Kallikrein als Depot-Padutin (*Bayer*, Leverkusen) führt bei Patienten mit klinisch sicheren Zeichen arteriosklerotischer Gefäßveränderungen und pathologisch erhöhten Serumlipoidwerten zu einer ausgeprägten Senkung der Cholesterinfraktionen (nach *Schönheimer* u. *Sperry*) und der Phospholipoide (nach *Fiske* u. *Subbarov*). Bei alimentärer Belastung mit 1 g Butterfett/kg Körpergewicht werden die nach Fettbelastung häufig beobachteten Veränderungen der geprüften Lipoidfraktionen weitgehend aufgehoben. Die Angriffspunkte des Kallikreins im Gefäßstoffwechsel werden diskutiert, und auf die Zusammenhänge zwischen diesem, dem Fettstoffwechsel und den Kreislaufverhältnissen wird hingewiesen. Abschließend werden die therapeutischen Folgerungen aus den dargelegten Ergebnissen gezogen und die Möglichkeit einer physiologischen Substitutionstherapie arteriosklerotischer Gefäßprozesse mit Kallikrein erörtert.

Summary: The Influence of Kallikrein on the Serum Lipoids. After mentioning the pharmacology and the metabolism of kallikrein the influence of this vascular-active substance and the lipoid metabolism is reported. The continuous intramuscular administration of activated kallikrein in the form of Depot-Padutin (Bayer, Leverkusen) caused a large decrease in the cholesterol fractions (*Schönheimer* and *Sperry*) and phospholipoids (*Fiske* and *Subbarov*) in patients with clinically obvious signs of arteriosclerotic vessel changes and pathologically raised serum lipoid levels. After giving 1 gm. butterfat/kg. body weight the frequently seen alterations in the investigated lipoid fractions were almost abolished. The targets of kallikrein in vessel metabolism are discussed, and the connections between these, the fat metabolism and the state of the circulation are mentioned. Finally, the therapeutic implications of the results are presented and the possibility of substitution therapy with kallikrein in arteriosclerotic vascular changes is discussed.

Résumé: A propos de l'influence exercée par la callicréine sur les sérolipoïdes. Après avoir rappelé la pharmacologie et le métabolisme de la callicréine, les auteurs rapportent au sujet de l'influence de cette substance vaso-active sur le métabolisme lipoïdique. L'administration intramusculaire permanente de callicréine activée sous forme de Padutine-retard (*Bayer*, Leverkusen) entraîne, chez des patients présentant des modifications vasculaires artérioscléreuses cliniquement confirmées et des taux pathologiquement élevés de sérolipoïdes, une chute marquée des fractions de cholestérine (suivant *Schönheimer* et *Sperry*) et des phospholipoïdes (suivant *Fiske* et *Subbarov*). Lors d'une saturation alimentaire par 1 gr. de matières grasses (sous forme de beurre) par kg de poids corporel, les modifications des fractions lipoïdiques examinées, fréquemment observées après une saturation lipidique, sont supprimées dans une large mesure. Les auteurs discutent les points d'attaque de la callicréine dans le métabolisme vasculaire et rappellent les connexions existant entre ce métabolisme, le métabolisme lipidique et les conditions circulatoires. Finalement, ils commentent les déductions thérapeutiques tirées des résultats et la possibilité d'une thérapeutique physiologique de substitution au moyen de la callicréine dans les processus vasculaires artérioscléreux.

Während die vasodilatatorische und blutdrucksenkende Wirkung des 1925 von *E. K. Frey* aus dem Harn isolierten **Kallikreins** (K) aus klinisch-experimentellen Untersuchungen genau bekannt ist, herrscht über die Bildungsstätte dieses „Kreislaufhormones" ebensowenig völlige Klarheit wie über seine genaue chemische Natur und physiologische Bedeutung. Man darf annehmen, daß als Produktionsstätte neben dem exkretorischen Pankreasanteil u. a. auch die Leber in Frage kommt. Über den Vorgang der Freisetzung von aktivem Kallikrein aus inaktivem Kallikreinogen und das weitere Schicksal dieser Substanzen im Organismus liegen bisher ebenfalls nur Hypothesen vor. Im Blut beträgt das Verhältnis zwischen der aktiven und der an einen Inaktivator gebundenen inaktiven Form ungefähr 5 : 95. Schon bei geringem Abweichen der Blut-pH-Werte zur sauren Seite, z. B. bei Ansammlung von Milchsäure infolge vermehrter Muskelarbeit, wird aus dem inaktivierten Kallikreinogen in vermehrtem Ausmaß aktives Kallikrein freigesetzt. Den gleichen Vorgang, welcher übrigens reversibel ist, löst auch Kälteeinwirkung aus. Pathologisch veränderte Gefäße fördern noch zusätzlich den Aktivierungsprozeß. Nach *Werle* ist aber nur das Kallidin, welches durch das aktive Kallikrein aus Kallidogen freigesetzt wird, für die Kreislaufwirkung verantwortlich. Das Kallidin greift dabei direkt an den Gefäßen an und bedingt durch Vasodilatation eine Steigerung der Durchblutung. Der auf diese Weise hervorgerufene beschleunigte Abtransport der Stoffwechselendprodukte führt zu einer Normalisierung der Blut-pH-Werte, wodurch das aktivierte Kallikrein wiederum an einen Inaktivator gebunden und das frei gewordene Kallidin unwirksam wird.

Nach den Untersuchungen von *Frey, Kraut* u. *Werle* ist im Alter sowie bei Patienten mit Hochdruck, Diabetes mellitus und M. *Addison* der notwendige Bedarf an Kallikrein nicht gedeckt. Ein physiologischer Ausgleich dieses Defizites ist durch die Zufuhr von Padutin möglich. Vor allem das Depot-Padutin (D. P.)*), ein standardisiertes, aktives Kallikrein mit Bindung an einen kolloidalen, hochmolekularen Trägerstoff mit protrahierter Resorption zeigt günstige Ergebnisse bei der Behandlung von Durchblutungsstörungen. Aus der umfangreichen Literatur sei nur kurz auf einige in der letzten Zeit publizierte Arbeiten hingewiesen: Erweiterung der Netzhautarterien (*Hollwich* u. *Wethmar*), Steigerung der Muskel- und Hautdurchblutung (*Golenhofen, Hensel* u. *Papenberg*), Beeinflussung der Darm- und Pfortaderdurchblutung (*Demling* u. *Gromotka*), Änderung der Gehtoleranz bei Claudicatio intermittens (*Lund*) sowie Beeinflussung von Blutdruck, Schlag- und Herzminutenvolumen bei pathologisch gesteigerter Kreislaufdynamik (*Klein*).

*) Prüfungspräparat von „*Bayer*"-Leverkusen mit 100 biol. Einheiten in Ampullen zu 2 ccm.

Auf Grund eigener günstiger klinischer Erfahrungen bei der Behandlung von arteriosklerotisch bedingten Durchblutungsstörungen mit D.P., lag die Frage nahe, ob die beobachteten therapeutischen Effekte allein auf die lokale Gefäßerweiterung oder auch auf eine Beeinflussung des bei Arteriosklerotikern häufig gestörten Lipoidstoffwechsels zurückzuführen sind. Diese Annahme erschien insofern berechtigt, als *Siedek u. Mitarb.* bei einer Reihe anderer gefäßaktiver Substanzen eine Normalisierung pathologisch veränderter Lipoidspektren beobachten konnten.

Eigene Untersuchungen

Die Prüfung des Einflusses von Depot-Padutin (D..P) auf die Serumlipoide erfolgte bei insgesamt 74 Personen in zwei Untersuchungsreihen. Entsprechend der aufgeworfenen Fragestellung wurden Patienten ausgewählt, bei welchen auf Grund der Anamnese (abgelaufener Herzinfarkt oder apoplektischer Insult) sowie peripherer oder zerebraler Durchblutungsstörungen, Veränderungen am Augenhintergrund, Ekg-Befund, röntgenologisch nachgewiesener Atheromatose der Aorta usw., degenerative Gefäßveränderungen angenommen werden konnten. In allen Fällen lagen die Ausgangswerte der geprüften Lipoidfraktionen bei wiederholten Kontrollen vor Versuchsbeginn über der Norm. Patienten mit fieberhaften oder konsumierenden Krankheiten sowie Resorptionsstörungen des Magen-Darm-Traktes wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Ebenso wurde jede andere Therapie, von welcher eine Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse angenommen werden konnte, vermieden.

Die Bestimmung der Cholesterinfraktionen erfolgte nach *Schönheimer* u. *Sperry*, jene der Phospholipoide nach *Fiske* u. *Subbarov*. Die Serumtrübung wurde nephelometrisch gemessen.

I. Verhalten der Serumlipoide bei langdauernder Verabreichung von Depot-Padutin.

Bei 48 Patienten, 29 Männer im Alter von 52 bis 76 Jahren und 19 Frauen im Alter von 57 bis 73 Jahren, erfolgte die Bestimmung der erwähnten Lipoidfraktionen vor Behandlungsbeginn bzw. dann weiter in Abständen von sieben Tagen durch fünf Wochen. Der durchschnittliche Ausgangswert betrug für das Gesamtcholesterin 229 mg%, für die Gesamtlipide 812 mg% und für die Phospholipoide 228 mg%. Die Patienten erhielten in den ersten beiden Wochen täglich, später jeden zweiten Tag 100 E D. P. i. m. verabreicht. In keinem Fall trat eine lokale Reaktion auf, einzelne Patienten gaben ein vorübergehendes Wärmegefühl im Kopf und in den Extremitäten an.

II. Verhalten der Serumlipoide bei alimentärer Lipämie und gleichzeitiger Verabreichung von Depot-Padutin.

26 Patienten (16 Männer im Alter von 57 bis 68 Jahren und 10 Frauen im Alter von 57 bis 68 Jahren) erhielten in Abständen von 7 bis 10 Tagen 1 g Butterfett pro kg Körpergewicht verabreicht. Bei der zweiten Fettbelastung wurden den Probanden nach Abnahme des Blutes für den Nüchternwert 100 E D. P. i. m. appliziert. Die weiteren Kontrollen der oben erwähnten Lipoidfraktionen erfolgten nach 1, 2, 4, 6 und 8 Stunden.

Ergebnisse

Aus den vorliegenden Ergebnissen geht hervor, daß es bei fortlaufender Verabreichung von D.P. in der angegebenen Dosierung im Beobachtungszeitraum zu einem kontinuierlichen Absinken der Werte der geprüften Lipoidfraktionen kommt (Abb. 1). Der durchschnittliche Abfall des Gesamtcholesterins und der Phospholipoide beträgt 24 bzw. 25 mg% gegenüber den Ausgangswerten. Das freie Cholesterin fällt um 23% ab, die Cholesterinester um 27%. Die Gesamtlipoide liegen nach einem Rückgang um 12% in der dritten Woche am Ende des Versuches nur 6% unter dem ursprünglichen durchschnittlichen Ausgangswert.

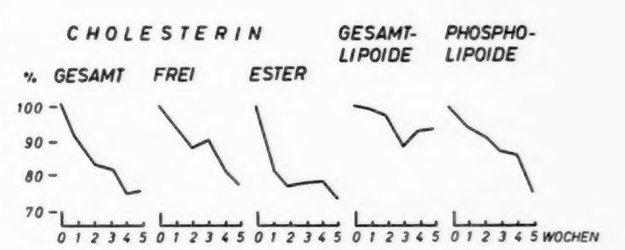


Abb. 1: Verhalten der Serumlipoide bei fortlaufender Verabreichung von Depot-Padutin 100 i.m. (48 Fälle).

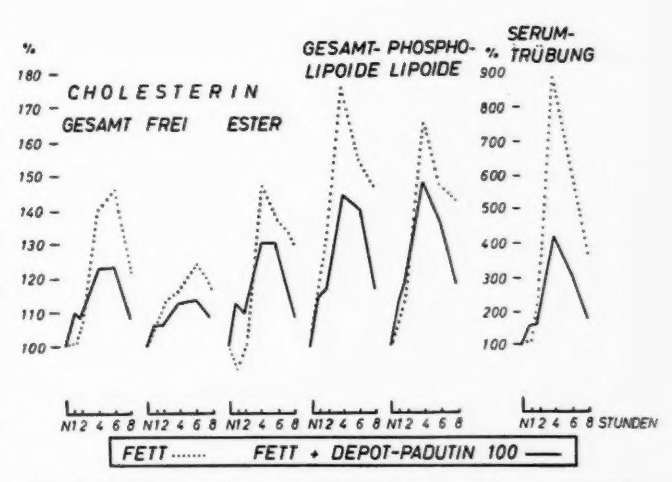


Abb. 2: Verhalten der Serumlipoide bei alimentärer Lipämie und gleichzeitiger i.m. Verabreichung von Depot-Padutin 100 (26 Fälle).

Bei den Fettbelastungen wurden die gefundenen Ausgangswerte gleich 100% gesetzt. Wie die Durchschnittskurven der 26 Probanden zeigen, liegen die höchsten Anstiege der einzelnen Fraktionen bei gleichzeitiger Verabreichung von Butter und D.P. weit unter jenen der alleinigen Fettbelastung. Am ausgeprägtesten ist der Unterschied bei den Gesamtlipoiden mit 30% und bei der Serumtrübung mit rund 500%. Beim Gesamtcholesterin beträgt die Differenz zwischen den beiden Gipfeln der Fettbelastungen 18%. Der Höhepunkt der alimentären Lipämie ist mit und ohne D.P. in der vierten Stunde zu beobachten. Die Wirkung des D.P. setzt erst nach einer Stunde ein, da bis zu diesem Zeitpunkt die Kurven der einzelnen Fraktionen in den beiden Kontrollgruppen nahezu gleich verlaufen.

Diskussion

Entsprechend den zahlreichen Faktoren, welche zur Entstehung degenerativer Gefäßprozesse führen können, ist die Beeinflussung dieses Krankheitsgeschehens von verschiedenen Seiten her möglich. Im Vordergrund steht u. a. das Bestreben, den gestörten Gefäßwandstoffwechsel, welcher bei weitem nicht so bradytroph ist wie früher angenommen wurde, zu normalisieren. Dies ist insofern von Bedeutung, da die Gefäße nicht nur dem Austausch verschiedener Stoffe zwischen Blut und Gewebe dienen, sondern wie die Leber auch die Fähigkeit besitzen, Cholesterin und andere Lipoide auf- und abzubauen. Diese Eigenschaft ist für den Umbau bzw. die Durchschleusung der Lipoproteine durch die Gefäßwand von Bedeutung. Kommt es durch Sauerstoffmangel, Fehlen von Enzymen oder Herabsetzung der Permeabilität zu einer Störung des Stoffwechsels, werden die großmolekularen Lipide in der Gefäßwand abgelagert. Der nun entstehende Circulus vitiosus verursacht in der Folge schwere Gefäßschäden. Die Normalisierung des Gefäßwandstoffwechsels ist aber nicht nur für den Fettstoffwechsel, sondern sekundär auch für die Regulierung der Kreislaufver-

hältnisse von Bedeutung, welche in einem Abfall erhöhter Blutdruckwerte und der Abnahme relativ erhöhter Schlag- und Herzminutenvolumina ihren Ausdruck findet. Zwangsläufig führt nach *Siedek* eine Verbesserung des Stoffwechsels in der Gefäßwand zu einer Durchbrechung des perikulösen Circulus vitiosus Stoffwechselstörung — Permeabilitätsstörung — Stoffwechselstörung, wobei man in Ergänzung zu dem oben Gesagten annehmen kann, daß dem Cholesterinabbau in der Gefäßwand die Rolle einer Zündungsreaktion zukommt.

Die Bedeutung der parenteralen Zufuhr von D.P. für die aufgezeigten Vorgänge besteht in der Möglichkeit, durch die periphere Gefäßerweiterung eine Verbesserung der Stoffwechselsituation zu erreichen. Die von uns beobachtete Normalisierung pathologisch veränderter Lipoidspektren sowie der von *Klein* beschriebene Kreislaufeffekt von D.P. bestätigen die Richtigkeit der von *Siedek* angestellten Überlegungen über die Beeinflussung des gestörten Gefäßstoffwechsels. Da bei unseren Probanden auf Grund des Alters und der pathologisch veränderten Gefäße ein Kallikreinmangel angenommen werden darf, scheint es erklärlich, daß es durch die Substitution des körpereigenen Kreislaufhormones D. P. über eine Normalisierung des Gefäßstoffwechsels zu einer Beeinflussung des gestörten Fettstoffwechsels bzw. zu einer Wiederherstellung normaler Kreislaufverhältnisse kommt. Diese Vorgänge entsprechen im wesentlichen den von *Siedek u. Mitarb.* beobachteten Ergebnissen bei Verabreichung von ungesättigten Fettsäuren, Organextrakten und Enzymgemischen, wobei auch diesen stoffwechselfördernden Substanzen letztlich bei längerdauernder Verabreichung eine trophotrope Wirkung zukommt.

Die aufgezeigten Angriffspunkte des D. P. an zwei, für die Entstehung arteriosklerotischer Gefäßprozesse wesentlichen Faktoren, lassen mit dieser Substanz eine wirksame therapeutische Beeinflussung dieses Krankheitsgeschehens erwarten. Da es sich bei K. um eine körpereigene Substanz handelt, eröffnet sich vielleicht auf diese Weise die Möglichkeit, degenerative Gefäßprozesse durch eine physiologische Substitutionstherapie prophylaktisch und therapeutisch günstig zu beeinflussen.

Schrifttum: Demling, L. u. Gromotka, R.: Klin. Wschr., 21 (1959), S. 1133. — Drassdo, A. u. Baege, O. R.: Med. Mschr., 4 (1959), S. 224. — Frey, E. K.: Arch. klin. Chir., 142 (1926), S. 663. — Frey, E. K., Kraut, E. u. Werle, E.: „Kallikrein", Ferd. Enke Verlag, Stuttgart (1950). — Golenhofen, K., Hensel, H. u. Papenberg, J.: Leistungen und Ergebnisse der neuzeitlichen Chirurgie, G. Thieme Verlag, Stuttgart (1958). — Hammerl, H., Klein, K. u. Siedek, H.: Ärztl. Forsch., 13 (1959), S. 300. — Hammerl, H., Klein, K. u. Pichler, O.: Ärztl. Forsch., 13 (1959), S. 196. — Hammerl, H. u. Pichler, O.: Wien. klin. Wschr., 71 (1959), S. 469. — Hammerl, H. u. Pichler, O.: Wien. klin. Wschr., 71 (1959), S. 824. — Hollwich, F. u. Wethmar, A.: Leistungen und Ergebnisse der neuzeitl. Chirurgie, G. Thieme Verlag, Stuttgart (1958). — Klein, K.: Münch. med. Wschr. (im Druck). — Lehnartz: Einführung in die Chem. Phys., I. Aufl. (1942), S. 209. — Lund, F.: Therap. Ber., 31 (1959), S. 79. — Papenberg, J. u. Hensel, H.: Naunyn. Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak., 236 (1959), 3, S. 459. — Siedek, H.: Verhandlg. dtsch. Gesellschaft f. Kreislaufforschung, Bad Nauheim (1958). — Siedek, H.: Asklepios, 6 (1960), S. 225. — Siedek, H., Hammerl, H. u. Pichler, O.: Wien. med. Wschr., 107 (1957), S. 788. — Siedek, H., Hammerl, H. u. Pichler, O.: Wien. klin. Wschr., 70 (1958), S. 459.

Anschr. d. Verff.: Dres. med. H. Hammerl u. O. Pichler, Wilhelminenspital, Wien XVI., Montleartstr. 37.

DK 616.153.915 - 085 Kallikrein

Aus der I. Medizinischen Abteilung des Wilhelminenspitals in Wien (Vorstand: Prof. Dr. med. *H. Siedek*)

Kreislaufanalytische Untersuchungen über die Wirkung von Kallikrein bei arteriosklerotischen Gefäßprozessen

Von K. KLEIN

Zusammenfassung: Auf Grund physikalischer Kreislaufuntersuchungen nach *Brömser* und *Ranke* konnte bei 10 Patienten mit arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen innerhalb von 30 Minuten nach intravenöser Injektion von 100 biologischen Einheiten inaktivierten Kallikreins eine signifikante Abnahme des systolischen Blutdrucks und des peripheren Widerstandes festgestellt werden.

Bei weiteren 10 Patienten mit arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen wurde innerhalb von 20 Tagen nach täglicher intramuskulärer Verabreichung von 100 biologischen Einheiten aktiven Kallikreins (Depot-Padutin) ein stastisch gesicherter Abfall relativ hoher Schlag- und Herzminutenvolumina beobachtet. In diesen Fällen nahmen gleichzeitig auch der systolische Blutdruck und die Blutdruckamplitude signifikant ab.

Diese trophotropen Kreislaufeffekte beruhen unserer Meinung nach nicht nur auf einer direkten vasodilatatorischen Wirkung, sondern auch auf einem Eingreifen in den Stoffwechsel der Gefäßwand, wobei sich beide Vorgänge gegenseitig beeinflussen.

Summary: Investigation by Circulation Analysis of the Action of Kallikrein in Arteriosclerotic Changes of the Vessels. In 10 patients with arteriosclerotic disease of the vessels, within 30 minutes after intravenous injection of 100 biological units of inactivated Kallikrein, a significant decrease of the systolic blood pressure and of the peripheral resistance was measured by means of the Bromser and Ranke method for investigation of the circulation.

In a further 10 patients with arteriosclerotic vascular disease, within 20 days after daily intramuscular administration of 100 biological units of active Kallikrein (Depot-Padutin), a statistically significant decrease of the relatively high output and heart minute volume was observed. In these cases there was a significant decrease in the systolic blood pressure, as well as in blood pressure amplitude.

These trophotropic effects on the circulation are in our opinion not only a vasodilatory but also an influence on the metabolism of the vascular wall, with a mutual influence between both actions.

Résumé: Recherches analytico-circulatoires au sujet de l'action de la callicréine dans les processus vasculaires artérioscléreux. Des recherches physiques sur la circulation selon *Brömser* et *Ranke* ont permis de constater une diminution frappante de la pression sanguine systolique et de la résistance périphérique chez 10 patients présentant des affections vasculaires artériosclereuses et cela au bout de 30 minutes après injection intraveineuse de 100 unités biologiques de callicréine inactivée.

Chez 10 autres patients, présentant des affections vasculaires artériosclérauses, l'auteur observa dans l'espace de 20 jours, après administration quotidienne intramusculaire de 100 unités biologiques de callicréine active (Padutine-retard), une chute, statistiquement confirmée, des volumes systolique et minute du cœur relativement importants. Dans ces cas-là, la tension systolique et la tension différentielle diminuèrent simultanément de façon frappante.

Ces effets circulatoires trophotropes ne reposent, d'après l'auteur, pas seulement sur une action vasodilatatrice directe, mais aussi sur une intervention dans le métabolisme de la paroi vasculaire, les deux processus s'influençant réciproquement.

Über die Wirkungen des „Kreislaufhormons" Kallikrein auf die Durchblutung von Haut, Muskulatur, Darm, Pfortadergefäßen, Netzhaut- und Extremitätenarterien liegt eine Reihe von Untersuchungsergebnissen vor, die auf eine Vasodilatation und Blutdrucksenkung schließen lassen. *Hammerl* und *Pichler* berichten neuerdings über die Beeinflussung der Serumlipoide durch diese Substanz.

Wir hofften durch **Registrierung der physikalischen Kreislaufgrößen** einerseits diese Befunde ergänzen zu können und andererseits — neben der Möglichkeit einer weiteren Objektivierung des therapeutischen Effekts — neue Einblicke in den Wirkungsmodus von Kallikrein zu gewinnen.

Für unsere Untersuchungen stand uns Kallikrein in standardisierter Form zur Verfügung, und zwar Depot-Padutin*) (= aktives Kallikrein mit 100 biologischen Einheiten pro Ampulle) zur intramuskulären Injektion und inaktiviertes Kallikrein*) (100 biologische Einheiten pro Ampulle) zur intravenösen Verabreichung.

Methode

Bei der Bestimmung der physikalischen Kreislaufgrößen hielten wir an den Formeln von *Brömser* und *Ranke* fest, die sich im Rahmen von vergleichenden Untersuchungen als brauchbar erwiesen haben und anderen kreislaufanalytischen Verfahren überlegen sind, deren Durchführung an sich schon den Kreislauf verändert. Gegenüber anderen Methoden besteht außerdem der Vorteil der fortlaufenden Registrierungsmöglichkeit der Kreislaufgrößen.

Die Gesamtzahl der Patienten, deren Kreislaufgrößen unter dem Einfluß der beiden Substanzen geprüft wurde, betrug 27. Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei 70 Jahren. Klinisch handelte es sich um arteriosklerotische Erkrankungen der peripheren, koronaren und zerebralen Gefäße.

Selbstverständlich kommt der Bestimmung der Leerwertschwankungen der physikalischen Kreislaufgrößen große Bedeutung zu. Eine sichere Beurteilung der Kreislaufwirkung eines Medikaments ist nur unter Vergleichsbedingungen möglich; auch ohne Therapie kommt es bekanntlich — selbst bei Einhaltung gleicher Versuchsbedingungen — zu täglichen Kreislaufschwankungen, die besonders bei Zerebralsklerotikern oft beträchtlich sind und weit über die Zahlen hinausgehen, die in der einschlägigen Literatur bisher angegeben wurden *(Klein; Siedek, Klein* und *Pichler).*

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Bedingungen eingehalten:

1. Prüfung der Kreislaufwirkung von Depot-Padutin (DP.) (17 Fälle)

Vor Beginn des Versuchs hielten die Patienten 14 Tage lang Bettruhe. Sodann wurden die physikalischen Kreislaufgrößen unter Grundumsatzbedingungen bestimmt; zur Feststellung der Schwankungen der Kreislaufgrößen ohne Medikament (Leerwertschwankungen) wurden innerhalb der nächsten 10 Tage alle 48 oder 72 Stunden Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Darauf erhielten die Probanden täglich 100 biologische Einheiten DP. intramuskulär; die Wirkung des Mittels auf die physikalischen Kreislaufgrößen wurde während einer Beobachtungszeit von maximal 20 Tagen fortlaufend jeden zweiten bis vierten Tag überprüft.

2. Prüfung der Kreislaufwirkung von inaktiviertem Kallikrein (IK.) (10 Fälle)

Die Versuchspersonen, bei denen strenge Grundumsatzbedingungen eingehalten wurden, lagen vor Beginn der Untersuchung mindestens eine halbe Stunde lang auf dem Untersuchungstisch. 5, 10, 15, 20 und 30 Minuten nach der ersten Registrierung der Kreislaufgrößen wurden weitere Kontrollbestimmungen durchgeführt. Dann wurden 100 biologische Einheiten IK. langsam intravenös injiziert. Nun wurden die Veränderungen der Kreislaufgrößen durch das Mittel 5, 10, 15, 20 und 30 Minuten nach der Injektion fortlaufend registriert.

*) Prüfungspräparate von *Bayer*-Leverkusen.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der DP.- und IK.-Wirkung auf den Kreislauf wurden zunächst auf Grund von Durchschnittszahlen ausgewertet und anschließend einer genauen statistischen Prüfung unterzogen, wobei der T-Test nach *Student*, der X-Test und der Zeichentest nach *van der Waerden* und *Nievergelt* zur Anwendung kamen (s. unten).

1. Kreislaufwirkung von Depot-Padutin

Schon die erste Sichtung des Untersuchungsmaterials ließ eine deutliche Unterscheidung in zwei Gruppen erkennen:

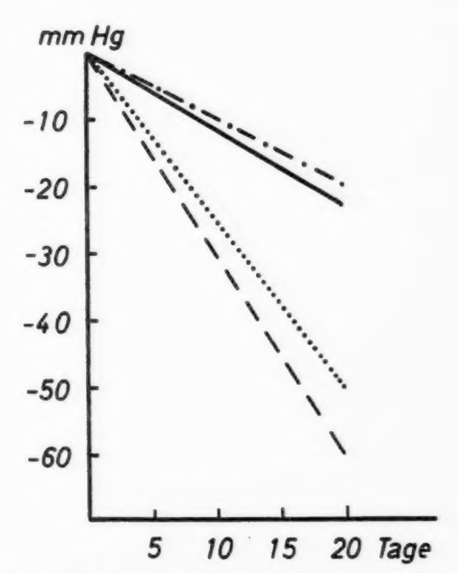
In Gruppe I (10 Fälle) war als Hauptkriterium der DP.-Wirkung ein deutlicher Abfall des Blutdrucks und der Blutdruckamplitude festzustellen,

in Gruppe II (7 Fälle) zeigten sich keine Änderungen dieser Kreislaufgrößen.

Später stellte sich heraus, daß sich auch nach dem Verhalten der übrigen Kreislaufgrößen und der Ausgangslage zwanglos dieselbe Gruppeneinteilung ergab.

Gruppe I (10 Fälle):

A. Verhalten des Blutdrucks: Der systolische Blutdruck sank in allen Fällen (7 Hypertoniker, 3 Normotoniker) durchschnittlich um 23 mmHg (gegenüber einer durchschnittlichen Leerwertschwankung von — 3,6 mmHg), maximal um 60 mmHg (gegenüber einer maximalen Leerwertänderung von — 7,0 mmHg) (Abb. 1, Fig. 1).



——— Durchschnittlicher Abfall des systolischen Blutdruckes.
— — — Maximaler Abfall des systolischen Blutdruckes.
—·—·— Durchschnittlicher Abfall der Blutdruckamplitude.
······· Maximaler Abfall der Blutdruckamplitude.

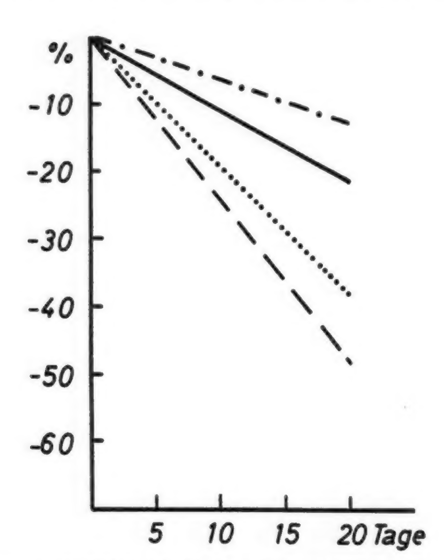
Dieser Abfall ließ sich mittels des Zeichentests statistisch sichern.

Der diastolische Blutdruck fiel weniger deutlich und nicht in allen Fällen ab (durchschnittlich um 2,5 mmHg gegenüber einer durchschnittlichen Leerwertschwankung von + 0,2 mmHg, maximal um 15 mmHg gegenüber 10 mmHg maximaler Leerwertänderung). Diese Veränderungen waren statistisch nicht signifikant.

Hingegen ist die Abnahme der

B. Blutdruckamplitude (durchschnittlich um 20 mmHg gegenüber + 7,5 mmHg Leerwertänderung, maximal 50 mmHg gegenüber — 7,0 mmHg maximaler Leerwertschwankung) statistisch gesichert (Abb. 1, Fig. 1).

C. Verhalten des Schlag- und Herzminutenvolumens (Abb. 1, Fig. 2): Die Ausgangslage



——— Durchschnittlicher Abfall des Herzminutenvolumens.
— — — Maximaler Abfall des Herzminutenvolumens.
—·—·— Durchschnittlicher Abfall des Schlagvolumens.
········ Maximaler Abfall des Schlagvolumens.

der Kreislaufsituation war in Gruppe I in allen Fällen — soweit sich aus den physikalischen Kreislaufgrößen erschließen ließ — ergotrop. Es handelte sich um Patienten mit relativ erhöhtem Schlag- und Minutenvolumen, in 7 Fällen bestand auch eine Hypertonie. (Das Schlagvolumen lag in allen Fällen über 100 ccm [normal 70 ccm], das Herzminutenvolumen über 7500 ccm [normal 4000—6000 ccm]).

Nach Behandlung mit DP. sank das Schlagvolumen um durchschnittlich 13% ab. (Durchschnitt der Leerwertschwankungen: + 1,7%.) Die maximale Abnahme betrug — 37,9% (gegenüber der maximalen Leerwertschwankung von — 9,2%).

Das Herzminutenvolumen fiel um durchschnittlich 21,7% (Leerwertänderung: — 5,6%), maximal um 47,8% ab. (Maximale Leerwertänderung: — 20,2%.)

D. Der periphere Widerstand stieg durchschnittlich um 17,1% (Leerwertänderung: — 11,4%) an, maximal um 70,4%. (Maximale Leerwertänderung: + 22,7%.)

E. Pulsfrequenz, Pulswellengeschwindigkeit und elastischer Widerstand blieben nach DP. größtenteils unbeeinflußt, d. h., die Veränderungen bewegten sich innerhalb der Leerwertschwankungen.

Gruppe II (7 Fälle):

A. Blutdruck und Blutdruckamplitude änderten sich in dieser Gruppe, wie schon oben erwähnt, nach Applikation von DP. praktisch nicht.

B. Schlag- und Herzminutenvolumen zeigten uncharakteristische Ausschläge nach beiden Richtungen, wobei in den meisten Fällen die Leerwertschwankungen nicht überschritten wurden. Es ist jedoch hervorzuheben, daß es sich bei den Patienten dieser Gruppe um Zerebralsklerotiker mit außergewöhnlich hohen Leerwertschwankungen handelte (s. oben).

Die Ausgangslage der Gruppe II war in der Mehrzahl der Fälle durch normale oder niedrige Blutdruckwerte sowie normale oder relativ niedrige Schlag- bzw. Herzminutenvolumina (unter 70 ccm bzw. unter 4000 ccm) ausgezeichnet.

Jedenfalls konnten unter DP. keine einheitlichen, in eine Richtung gehenden Resultate registriert werden; dasselbe gilt von den übrigen Kreislaufgrößen.

Statistische Auswertung

Beide Gruppen der Behandlungsergebnisse unter DP. wurden einer genauen statistischen Prüfung unterzogen.

Dabei erwies sich der Einfluß von DP. in Gruppe I (Abfall des Blutdruckes) auf das Schlagvolumen sowohl nach dem Zeichentest als auch nach dem T-Test als statistisch gesichert ($p < 0,01$): Das Schlagvolumen fiel um durchschnittlich 37,1 ± 10,2 ab (± 10,2 = Standardfehler).

Die Abnahme des Herzminutenvolumens ist nach dem Zeichentest und nach dem T-Test schwach gesichert ($p < 0,05$) und betrug im Durchschnitt 2,6 ± 0,86 (± 0,86 = Standardfehler).

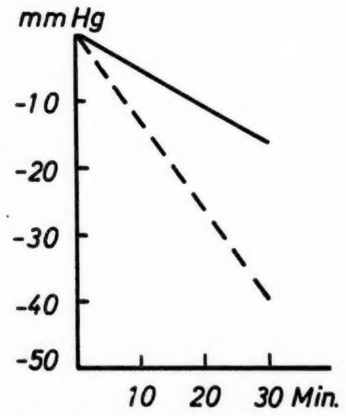
Alle anderen Kreislaufgrößen wiesen in Gruppe I unter DP. keine statistisch zu sichernden Veränderungen auf. In Gruppe II (Konstanz des Blutdruckes) zeigte keine der untersuchten Kreislaufgrößen eine statistisch signifikante Änderung.

Anschließend wurde mittels des X-Testes ein Vergleich zwischen den beiden Gruppen durchgeführt. Dabei ergaben sich statistisch gesicherte Unterschiede zwischen Gruppe I und Gruppe II für folgende Kreislaufgrößen:

	Gruppe I	Gruppe II	p(probability)
Schlagvolumen	— 37,1	— 6,6	< 0,02
Minutenvolumen	— 2,6	+ 0,8	< 0,01
Peripherer Widerstand	+ 156	— 91	< 0,05

2. Kreislaufwirkung von inaktiviertem Kallikrein

In 10 Fällen (darunter 2 fixierte und 3 nichtfixierte Hypertonien) kam es innerhalb von 30 Minuten nach intravenöser Injektion von 100 biologischen Einheiten IK. zu einem durchschnittlichen Abfall des systolischen Blutdruckes um 16 mmHg. Der maximale Abfall betrug 40 mmHg (Abb. 2, Fig. 1).



——— Durchschnittlicher Abfall des systolischen Blutdrucks.
— — — Maximaler Abfall des systolischen Blutdrucks.

Der diastolische Blutdruck sank um durchschnittlich 9 mmHg (maximal um 30 mmHg).

Die Blutdruckamplitude zeigte teilweise eine Vergrößerung (durchschnittlich um 10 mmHg, maximal um 15 mmHg), teilweise eine Verkleinerung (durchschnittlich um 3,5 mmHg, maximal um 35 mmHg).

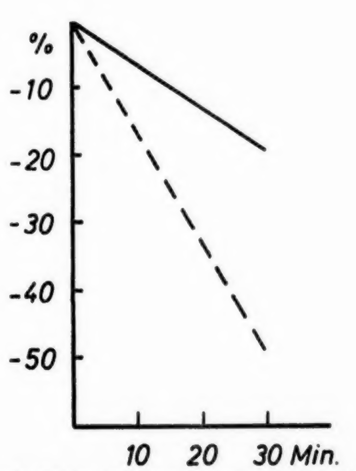
Das Schlagvolumen fiel in 6 Fällen um durchschnittlich 13,2% (maximal 33,7%) ab und blieb bei 4 Versuchspersonen innerhalb der Leerwertschwankungen.

Das Herzminutenvolumen nahm in 4 Fällen um durchschnittlich 10,4% ab (maximal um 29,9%) und ließ sonst keine verwertbare Beeinflussung erkennen.

Die Pulswellengeschwindigkeit sank in 7 Fällen um durchschnittlich 13,2% (maximal um 32%) ab und blieb bei 3 Patienten unverändert.

Die Pulsfrequenz änderte sich praktisch nicht.

Der periphere Widerstand nahm bei 8 Probanden um durchschnittlich 19,6%, maximal um 49,8% ab (Abb. 2, Fig. 2).



——— Durchschnittliche Abnahme des peripheren Widerstandes.
– – – Maximale Abnahme des peripheren Widerstandes.

Die Ausgangslage war in allen Fällen ergotrop; das Herzminutenvolumen war auf Werte über 7000 ccm erhöht.

Statistische Auswertung

Statistisch konnten (nach dem Zeichentest) der Abfall des systolischen Blutdrucks und die Abnahme des peripheren Widerstandes schwach gesichert werden ($p < 0{,}05$).

Alle übrigen Kreislaufgrößen zeigten unter dem Einfluß von IK. keine statistisch zu sichernden Veränderungen.

Diskussion

Bei pathologisch gesteigerter Kreislaufdynamik bewirkte Depot-Padutin einen eindeutigen, statistisch gesicherten Abfall von systolischem Blutdruck, Blutdruckamplitude, Schlagvolumen und Herzminutenvolumen. Das Absinken des Schlag- und Minutenvolumens kam dabei vorwiegend über eine Verkleinerung der Blutdruckamplitude zustande.

Die Änderungen der Kreislaufgrößen unter der Behandlung mit Depot-Padutin vollzogen sich allmählich und verursachten daher auch bei alten Leuten keine Beschwerden; es kam zu einer offensichtlichen Entlastung der hämodynamischen Situation.

Diese Ergebnisse stimmen mit den bisher bekannten Befunden über die vasodilatatorischen Eigenschaften des Kallikreins (s. oben) überein und beruhen auf einem direkten Angreifen der Substanz an den peripheren Gefäßen. Nach *Frey, Kraut* und *Werle* wirkt körpereigenes, aktives Kallikrein allerdings nicht als solches, sondern setzt als Katalysator aus Kallidinogen das eigentlich kreislaufaktive Kallidin frei. Der Beweis, daß die parenterale Zufuhr von Kallikrein in Form des Depot-Padutins den gleichen Mechanismus auslöst, steht noch aus; im Endeffekt kommt es natürlich so oder so zur Gefäßerweiterung.

Intravenöse Injektion von inaktiviertem Kallikrein führte zu einer sofort auftretenden und rasch wieder abklingenden Gefäßreaktion, die sich in einem statistisch gesicherten Abfall des systolischen Blutdrucks und des peripheren Widerstandes manifestierte. Daß der vasodilatatorische Effekt vor allem auf einer direkten, lokalen Gefäßaktivität basiert, geht auch aus der augenblicklich auftretenden, azetylcholinähnlichen (aber schmerzlosen!) Reaktion nach intraarterieller Applikation von inaktiviertem Kallikrein hervor, wie dies von uns beobachtet wurde.

Neben diesen direkten Gefäßeffekten von Depot-Padutin und inaktiviertem Kallikrein postulieren wir für die erstere Substanz aus verschiedenen Gründen noch einen anderen Wirkungsmechanismus:

Nach *Siedek* haben bestimmte kreislaufaktive Substanzen einen Einfluß auf den Fettstoffwechsel.

Andererseits wissen wir auf Grund früherer Erfahrungen des *Siedek*schen Arbeitskreises, daß ein Blutdruckabfall bzw. eine Abnahme relativ erhöhter Schlag- und Herzminutenvolumina auf folgender Basis zustande kommen kann:

a) Sekundäre Beeinflussung der Kreislaufverhältnisse durch primäre Besserung von (Fett)stoffwechselstörungen, die oft die Ursache ergotroper Situationen darstellen;

b) Kreislaufwirkung über direkte Beeinflussung des Gefäßwandstoffwechsels;

c) trophotrope Wirkung allgemein stoffwechselfördernder Prinzipien bei länger dauernder Verabreichung.

Daß Kallikrein tatsächlich auch den Stoffwechsel beeinflußt, konnte durch die Untersuchungen von *Hammerl* und *Pichler* gezeigt werden, die einen statistisch gesicherten Abfall erhöhter Cholesterinwerte nach Verabfolgung von Depot-Padutin feststellten.

Durch Abbau des Cholesterins in der Gefäßwand könnte wieder eine Zündungsreaktion ausgelöst werden, die zur Besserung der Stoffwechselverhältnisse und damit sekundär zur Beeinflussung des Kreislaufs führt. Ein solcher Mechanismus wird von *Siedek* z. B. für ungesättigte Fettsäuren angenommen. Es wäre denkbar, daß ein Kallikreindefizit, wie es im Alter und bei pathologisch veränderten Gefäßen vorkommt, neben Mängeln in der Regulation der Gefäßweite auch Engpässe im Stoffwechsel verursacht, die ergotrope Kreislaufsituationen veranlassen. Exogene Zufuhr von Kallikrein in Form des Depot-Padutins könnte dieses Manko ausgleichen und durch Beeinflussung des Gefäßwandstoffwechsels eine „periphere Steuerung" des Kreislaufs in trophotroper Richtung bewirken.

Die parenterale Applikation entsprechend großer Mengen von Depot-Padutin stellt — wie auch *Hammerl* und *Pichler* betonen — vielleicht eine Art von physiologischer Substitutionstherapie bei arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen dar. Der Beweis für diese Annahme steht allerdings noch aus; vor allem ist noch nicht geklärt, welche Rolle Kallikreinmangelzustände für die Entwicklung der Arteriosklerose spielen.

Schrifttum: Frey, E. K.: Arch. klin. Chir., 142 (1926), S. 663. — Frey, E. K., Kraut, H. u. Werle, E.: Monographie „Kallikrein", Ferd. Enke Verlag, Stuttgart (1950). — Diess: Arch. exp. Path. Pharmak., 1 (1928), S. 133. — Hammerl, H. u. Pichler, O.: Münch. med. Wschr., 103 (1961), 12, S. 624—626. — Klein, K.: Z. Kreisl.-Forsch., 49 (1960), S. 1022—1030. — Siedek, H.: Asklepios, 6 (1960), 1, S. 225—232.; Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. (24. Tagung, Bad Nauheim, 1958). — Siedek, H.: Klein, K. u. Pichler, O.: Wien. klin. Wschr., 72 (1960), S. 775. — Siedek, H., Hammerl, H. u. Pichler, O.: Ges. d. Ärzte in Wien, 16. 10. 1959. Wien. klin. Wschr., 44 (1959), S. 850. — van der Waerden, B. L. u. Nievergelt, E.: Tafeln zum Vergleich zweier Stichproben mittels X-Test und Zeichentest, Springer-Verlag, Berlin (1956).

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Karlheinz Klein, Wilhelminenspital, I. Medizinische Abteilung, Wien XVI., Montleartstraße 37.

DK 616.13 — 004.6 - 085 Kallikrein

GESCHICHTE DER MEDIZIN

Aus der Univ.-Augenklinik München (Direktor: Prof. Dr. med. W. *Rohrschneider*)

Zur Geschichte der Keratoplastik

von HANS REMKY

Zusammenfassung: Die Hornhautüberpflanzung ist geheimnisumwittert wie jeder Versuch zum Ersatz von Organen oder Organteilen. Das Interesse der Reporter konzentriert sich zur Zeit zwar auf „große Objekte" — auf fremde Nieren, auf zweite Köpfe und auf Nerven aus Draht; dennoch verschmäht es die Presse nicht, von Zeit zu Zeit an die Keratoplastik zu erinnern: „Sterbender Priester vermacht seine Hornhäute blinden Kindern...", „US-Sonderflugzeug bringt Hornhäute einer Augenbank nach Indien..." usw.

Solchen an die Öffentlichkeit gezerrten Einzelfällen stehen im Fachschrifttum nüchterne Berichte gegenüber, deren Autoren zum Teil mehrere hundert Keratoplastiken durchgeführt haben. — Die lange und interessante Geschichte der Keratoplastik — fast ein Roman — wartet noch auf ihre Darstellung durch einen berufenen Kenner. Der Augenarzt verbindet mit dem Begriff Keratoplastik die Namen der großen erfolgreichen Operateure der letzten Jahrzehnte: *Elschnig, Löhlein, Nižetić, Filatov, Castroviejo* u. a.; Namen und Leistung der Pioniere dagegen sind weitgehend in unverdiente Vergessenheit geraten, der einige von ihnen durch die folgende Skizze entrissen werden sollen.

Summary: The History of Keratoplasty. Corneal transplantation is one of the procedure for replacement of organs or organ parts which is full of mystery. The interest of the reporters at the present time is concentrated on sensational subjects such as foreign kidneys, second heads or nerves made of wire, but the press does not forget to mention keratoplasty from time to time: "Dying priest gives his cornea to blind children . . . " "U.S. special plane brings corneae from an eye bank to India."

In contrast to such publicity cases there are sober reports in the literature the authors of which have carried out hundreds of keratoplastic operations. The long and interesting history of keratoplasty which is almost like a novel is waiting to be recorded by a specialist. With the term keratoplasty the ophthalmologist recalls the names of the great successful surgeons of the last few decades: Elschnig, Löhlein, Nižetić, Filatov, Castroviejo and others; but the names and success of the pioneers are almost entirely forgotten and in the following essay a few of their names are remembered.

Résumé: Contribution à l'histoire de la kératoplastie. La greffe de la cornée est enveloppée de mystère comme tous les essais visant à remplacer des organes ou des parties d'organes. L'intérêt des reporters se concentre actuellement sur de « grands objectifs » — reins étrangers, secondes têtes et nerfs en fil; ce qui n'empêche pas la presse de rappeler de temps à autre l'existence de la kératoplastie: « Un prêtre moribond lègue ses cornées à des enfants aveugles ... », « Un avion US spécial apporte des cornées à une banque d'yeux dans l'Inde ... », etc.

En face de ces cas isolés jetés en pâture au public, il y a les simples rapports de la bibliographie spécialisée, dont les auteurs ont effectué en partie plusieurs centaines de kératoplasties. — La longue et intéressante histoire de la kératoplastie — presqu'un roman — attend encore d'être écrite par une autorité professionnelle. L'ophtalmologue associe au concept de kératoplastie les noms des grands chirurgiens des yeux des dernières décennies: *Elschnig, Löhlein, Nizetic, Filatov, Castroviejo,* etc.; par contre les noms et le travail fourni par les pionniers sont, dans leur majorité, tombés dans un oubli immérité auquel l'esquisse que voici se doit d'en arracher quelques-uns.

Die Geschichte der Keratoplastik beginnt gegen Ende des XVIII. Jahrhunderts; 1789/90 erscheint in Montpellier die erste ausschließlich augenärztlichen Eingriffen gewidmete Operationslehre:

« Précis ou cours d'opérations sur les yeux puisé dans le sein de la pratique et enrichi de Figures en Taille-douce qui représentent les Instruments qui leur sont propres, avec Observations de pratique très intéressantes »

par *Guillaume Pellier de Quengsy,* Docteur en Méd., Chirurgien Oculiste des Villes de Toulouse et de Montpellier.

Dieses infolge der Französischen Revolution zu Unrecht wenig bekanntgewordene Werk eines einfallsreichen und geschickten Operateurs enthält unter anderem den **Vorschlag einer künstlichen Hornhaut** bei Erblindung durch Hornhauttrübung. Zeitgenössische Ophthalmochirurgen scheinen diesem kühnen Gedanken keine Beachtung geschenkt zu haben; spätere Lehrbücher, auch des eigenen Landes, erwähnen ihn nicht. Mehr als 60 Jahre werden vergehen, bis der Gedanke einer Alloplastik der Hornhaut erneut geäußert und auch realisiert wird.

Die Wiederherstellung der Sehfunktion eines durch Hornhauttrübung erblindeten Auges scheint zu Beginn des XIX. Jahrhunderts ein gewissermaßen in der Luft liegendes Problem gewesen zu sein. Bald nach der Jahrhundertwende versucht *Autenrieth,* Hornhauttrübungen durch Fensterung der Augapfelhüllen und der Netzhaut zu umgehen; aus seiner

G. L. D. Q.

Abb. 1: Unterschrift von Guillaume **P e l l i e r d e Q u e n g s y**, 1751 bis 1835; Vater: *Daviel*-Schüler, Augenarzt in Bar-le-Duc und Nancy; Bruder: Augenarzt in Nancy und Aberdeen. 1772 Beginn einer ambulanten Praxis, 1776 Dissertation und Niederlassung in Montpellier. 1783 Lehrbuch über Augenkrankheiten, 1789/90 ophthalmologische Operationslehre.

Tübinger Schule erscheint eine ganze Reihe von Arbeiten über derartige Versuche einer Pupillenbildung. Auch *Karl Himly*, späterer Direktor der Chirurgisch-Ophthalmologischen Klinik in Göttingen, führte solche Eingriffe aus, deren Mißerfolge ihm den Ersatz einer getrübten menschlichen Hornhaut durch die klare Hornhaut eines Tieres erstrebenswert erscheinen ließen. *Himly* besaß — wie 1842 sein Sohn mitteilt — keinen schriftstellerischen Ehrgeiz und sah die mündliche Mitteilung neuer Gedanken an Schüler und Studenten als ausreichende Publikation an; hierin ist vielleicht eine Ursache dafür zu sehen, daß *Himly* wiederholt Prioritätsstreitigkeiten entfesselt hat *(Hirschberg)*. Zu *Himlys* Hörern gehörte um 1813 auch *Franz R. Reisinger*, der nach seiner 1814 unter *Langenbeck* sen. in Göttingen erfolgten Promotion Studienreisen nach Frankreich und England unternahm (1816/17); in London beeindruckte ihn vor allem ein von *Astley Cooper* durchgeführter Eingriff: der Amputationsstumpf eines Fingers wurde mit einem aus dem abgesetzten Teil gewonnenen Hautlappen gedeckt, der unter Pflasterverband störungsfrei anheilte. 1818 konnte *Reisinger* dann (in der 1804 durch *Philipp von Walther* begründeten chirurgisch-ophthalmologischen Klinik der *Ludwigs-Maximilians*-Universität zu L a n d s h u t) einen entsprechenden Tierversuch am Auge vornehmen, bei dem es sich wie bei *Coopers* Stumpfdeckung um eine **Autoplastik** handelte: beim

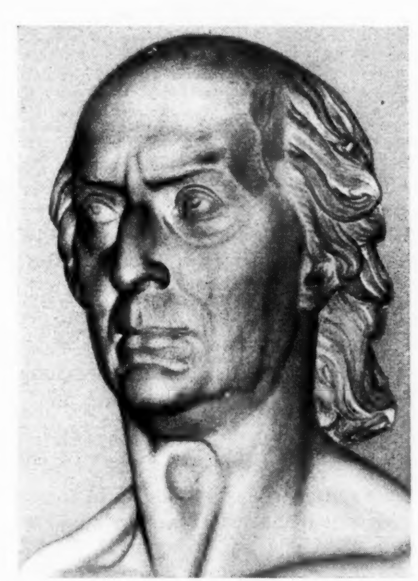


Abb. 2: **F r a n z R. R e i s i n g e r**, 1787—1855 (Büste in der Poliklinik der Univ. München). Studium in Landshut, Würzburg und Göttingen. 1814 Promotion. 1816/17 Studienreisen Paris und London. 1818 Beginn der chirurgisch-ophthalmologischen Tätigkeit in Landshut. 1823 ord. Prof. in Landshut. 1824 Versetzung auf den Lehrstuhl für Geburtshilfe in Erlangen, Ausscheiden aus dem Universitätsdienst. Ab 1826 Oberwundarzt und später Krankenhausdirektor in Augsburg. 1839 Stiftung einer Augenheilanstalt für Kranke vom Lande. Die Universität München erhält testamentarisch 300 000 fl zur Errichtung einer „Praktischen Bildungsanstalt für Ärzte" (Poliklinik).



Abb. 3: *Reisingers* Grabmal auf dem Katholischen Friedhof an der Hermannstraße in Augsburg, errichtet durch Rektor und Senat der Universität München.

Kaninchen wurde die Hornhaut durch Messerschnitt abgetrennt und an ihrem natürlichen Ort zur Anheilung gebracht; die dabei eintretende Trübung hellte sich vom Rand her wieder etwas auf. *Reisingers* Publikation im Jahre 1824 enthält nicht nur den ersten Bericht über keratoplastische Versuche, sondern auch erstmalig die Bezeichnung Keratoplastik; weitere Mitteilungen sind nicht erfolgt, da *Reisinger* 1824 wegen Schwierigkeiten mit Kollegen und Behörden die Universität verlassen mußte und damit die Möglichkeit einer weiteren ophthalmo-chirurgischen Tätigkeit verlor. Spät (1843), aber deutlich bezichtigte dann *Karl Himly* seinen früheren Schüler *Reisinger* des Plagiats.

Himly erwähnte 1843 in seinem Lehrbuch „Die Krankheiten und Mißbildungen des menschlichen Auges und deren Behandlung" auch eigene Versuche, bei denen er weit über *Reisingers* Autoplastik hinausgegangen war: Transplantation von Kaninchen zu Kaninchen **(Homoioplastik)** und vom Kaninchen zur Katze **(Heteroplastik)**; der Zeitpunkt dieser Tierversuche ist zwar nicht bekannt, jedoch scheinen sie nach *Reisingers* Veröffentlichung durchgeführt worden zu sein. Ein begeistertes Echo fand *Reisingers* Mitteilung bei *Dieffenbach*, dem bedeutendsten und bekanntesten zeitgenössischen Vertreter der plastischen Chirurgie — dem Augenarzt als Begründer der operativen Schielbehandlung bekannt —, von dem die Berliner Kinder auf der Straße sangen:

„Wer kennt nicht Doctor Dieffenbach,
den Doctor der Doctoren!
Er schneidet Arm' und Beine ab,
macht neue Nas' und Ohren!"

Dieffenbach bestätigte durch eigene Versuche *Reisingers* Befunde und schlug 1831 in seinem „Beitrag zur Verpflanzung der Hornhaut" einen Weg zur Vermeidung des Vorfalles innerer Augenteile vor: Fixation des Transplantates auf

Baiersche Annalen

für

Abhandlungen, Erfindungen und Beobachtungen

aus dem Gebiete

der Chirurgie, Augenheilkunst und Geburtshülfe

herausgegeben

von

Franz Reisinger,

Doctor der Medicin, Chirurgie und Entbindungskunst, öffentlichem ordentlichem Lehrer der Chirurgie und Augenheilkunst, Director der chirurgisch-ophthalmologischen Klinik und Poliklinik an der Ludwig-Maximilians-Universität zu Landshut, der Société médicale d'émulation in Paris Mitglied.

Ersten Bandes erstes Stück.

Mit vier Kupfertafeln.

Sulzbach,

in des Kommerzienraths J. E. v. Seidel Kunst- und Buchhandlung

1 8 2 4.

— 207 —

XV.

Die Keratoplastik,

ein Versuch

zur Erweiterung der Augenheilkunst.

Von dem Herausgeber.

Da ergriff mich die Idee, einen lebenden, der durchsichtigen menschlichen Hornhaut ganz ähnlichen, ja gleichen Körper an die Stelle der vorher entfernten, undurchsichtigen Cornea zu setzen, mit dem Auge in organische Verbindung zu bringen, und dieser Körper konnte nur die durchsichtige Hornhaut irgend eines lebenden Thieres seyn.

Abb. 4: Titelblatt der von *Reisinger* herausgegebenen Annalen, Überschrift seiner Arbeit, aus der ein von ihm gesperrt gesetzter Ausschnitt wiedergegeben wird.

der ringförmig angefrischten Hornhaut des Empfängers, die erst nach Anheilung des Transplantats abgetragen wird. 1833 empfahl dann *Stilling* in Marburg bereits die Fixation des Transplantates durch Haarnähte; das Haar ist in seiner Feinheit als Nahtmaterial erst in jüngerer Zeit durch Kunststoffäden und durch unversponnene Kokonseide (soie vierge) überboten worden. 1834 erscheint der erste zuverlässig datierte Bericht über Homoio- und Heteroplastiken der Hornhaut beim Tier. *G. Thomé* in Bonn kann in acht Versuchen — Kaninchen—Kaninchen, Kaninchen—Hund, Hund—Kaninchen — Einheilung beobachten, allerdings auch irreversible Trübungen des Transplantats. Erfolgreicher scheint 1835 *Bigger* gewesen zu sein; 16 (von 18) Kaninchen und eine Gazelle — die er unter abenteuerlichen Umständen als arabischer Gefangener in Ägypten operierte — konnten seinem Bericht zufolge nach Homoioplastik wieder sehen! *Bigger* sind auch die Vorschläge zu verdanken, zum Hornhautersatz beim Menschen Material vom Schwein oder vom Menschen zu benutzen. Der erstgenannten Anregung folgte sehr bald *Kissam* in New York, der es 1838 wagte, einem durch Leukom erblindeten Menschen die Hornhaut eines Schweines zu implantieren; *Biggers* scheinbar so naheliegender Vorschlag der Homoioplastik Mensch—Mensch gerät dagegen für mehr als 40 Jahre in völlige Vergessenheit. Bis zum Ende des XIX. Jahrhunderts wird immer wieder die **Heteroplastik** versucht!

Das Jahr 1840 gewinnt für die Entwicklung der Keratoplastik besondere Bedeutung; die Medizinische Fakultät der inzwischen von Landshut nach München übergesiedelten *Ludwigs-Maximilians*-Universität wählt als Thema einer Preisschrift:

„Experimentis in mammalibus denuo instituis exploretur et comprobetur, utrum cornea ex uno oculo resecta in alterum oculum transplantata accrescere possit et re vera accrescat?"

Obwohl die Fragestellung durch zahlreiche Mitteilungen schon fast überholt erscheint, enthalten die preisgekrönten Arbeiten fruchtbare neue Gedanken. *Mühlbauer* z. B. schlägt — angeregt durch *Philipp von Walther* — den Ersatz einer Hornhautschicht anstelle der ganzen Hornhaut vor = lamelläre Keratoplastik. *Munk* benutzt ein Locheisen zur Gewinnung regelmäßig begrenzter Transplantate und schafft damit einen Vorläufer des Trepans, der noch fast 50 Jahre auf seine Einführung warten muß (1839 hatte *von Schallern* bereits einen ersten Schritt zur Trepanation unternommen: Ausschneidung eines durch Sog an das Ende eines Rohrs fixierten Hornhautscheibchens). *Königshöfer* schließlich empfiehlt ein Doppelmesser, das die Gewinnung quadratischer bzw. rechteckiger oder streifenförmiger Transplantate und die Herstellung von Wundbetten gleicher Form und Größe ermöglicht; 70 und mehr Jahre vergehen, bis *Löhlein* (1910) und später *Castroviejo* sich wieder eines solchen Vorgehens bedienen. Als Zusammenfassung der Ergebnisse der Münchener Preisschrift kann eine 1841 von *Markus* verfaßte Arbeit betrachtet werden, die einige noch heute uneingeschränkt gültige Regeln enthält:

1. Verhütung des Vorfalles innerer Augenteile
2. Exakte Übereinstimmung von Transplantat und Wundbett
3. Zerrungsfreie Sicherung und Adaptation des Transplantates.

Dr. Karl Himly,

Königl. Grossbritannisch-Hannoverschem Hofrathe, ordentl. Professor der Heilkunde an der Georg-August-Universitat zu Göttingen, Director des akademischen Hospitales daselbst, mehrerer Akademien und Gelehrten-Gesellschaften des In- und Auslandes Mitgliede und Ehrenmitgliede, Ritter des Guelphen-Ordens, etc.

Ich zuerst habe in meinen Vorlesungen seit vielen Jahren das Project vorgeschlagen, eine fremde Cornea statt der verdunkelten einzuheilen, und es ist zum Verwundern, dass Reisinger, der, als mein Zuhörer [und Hausfreund], etwa 1813 diese Idee zuerst von mir erfuhr, sie als seinen eigenen, 1818 gehabten, Einfall ausgeben mochte

Abb. 5: Aus *Himlys* Lehrbuch 1843: Stellungnahme zu *Reisingers* Publikation.

Auf dem langen Weg zum klinischen Erfolg stellen die Ergebnisse der Jahre 1840/41 jedoch erst kleine Schritte dar. Den Bemühungen um die Heteroplastik — *Wutzer*, Bonn 1844: Deckung eines Sklerafensters beim Menschen durch Hornhaut vom Schaf; *Plouviez*, Paris 1845: Hornhautüberpflanzung Hund—Mensch; *Power*, London 1872: Hornhautüberpflanzung Kaninchen—Mensch; *von Hippel*, Königs-

berg 1877: Hornhautüberpflanzung Hund—Mensch — war kein Erfolg beschieden. *Dürr* in Hannover führte 1877 bis 1879 dreizehn lamelläre Heteroplastiken Kaninchen—Mensch durch und erzielte dabei, wie er selbst schreibt, einmal einen halben Erfolg. *Dürrs* Bemühungen verdienen besondere Erwähnung, denn in je einem seiner Fälle handelte es sich um ein perforiertes bzw. nicht heilendes Hornhautgeschwür; sowohl die tektonische als auch die kurative Keratoplastik bzw. die Kératoplastie à chaud (*Franceschetti* u. *Doret*, 1949) geht auf *Dürr* zurück. 1885 gelingt die erste und für lange Zeit letzte erfolgreiche Heteroplastik; *von Hippel* überpflanzt in Königsberg einem 17j. Mädchen die Hornhautlamelle eines Kaninchens (Durchmesser 4 mm) und kann die Patientin nach $1^{3}/_{4}$ Jahren der Dtsch. Ophthalmologischen Ges. mit einer Sehschärfe von $^{1}/_{10}$ bei klar eingeheiltem Transplantat vorstellen.

Zwischen der ersten Keratoplastik beim Menschen — *Kissam*, 1838 — und dem ersten keratoplastischen Erfolg beim Menschen — *von Hippel*, 1885 — haben sich die Operationsbedingungen entscheidend gewandelt: Antisepsis und Anästhesie bzw. Narkose sind selbstverständlich geworden; Operationsmethodik und Instrumentarium sind im Zuge der stürmischen Entwicklung der endlich von der Chirurgie gelösten Augenheilkunde wesentlich verbessert und verfeinert worden, vor allem durch Einführung brauchbarer Trepane (*von Hippel*). Dennoch sind die Erfolgsaussichten der Keratoplastik beim Menschen nach wie vor äußerst gering geblieben. Eine Wende tritt erst ein, als sich Stimmen mehren, die zur Homoioplastik anstelle der Heteroplastik raten — wie schon 1835 der inzwischen längst vergessene *Bigger*; zuerst ist es *Power*, der nach Mißerfolgen mit der Heteroplastik 1878 die Homoioplastik empfiehlt, dann *Fuchs* in Wien (1894) und schließlich der Ophthalmophysiologe *Magitot* in Paris (1911), dessen Arbeiten endgültig überzeugen. Mit der Abkehr von der Heteroplastik sind die ersten wirklichen Erfolge zu verzeichnen: *Zirm* in Olmütz führt 1905 eine durchgreifende Homoioplastik (Durchmesser 5 mm) wegen Kalkverätzung (bei der die Prognose auch heute noch als dubiös oder sogar infaust gilt) durch; das durch indirekte Naht in Kreuzform gesicherte Transplantat heilt klar ein, so daß der Patient eine Sehschärfe von $^{3}/_{20}$ bzw. $^{5}/_{50}$ erlangt und bis zu seinem Tode nach drei Jahren behält. 1907 gelingt *Plange sen.* in Münster i. W. eine lamelläre Autoplastik (Überpflanzung von einem Auge auf das andere); das Transplantat bleibt ebenfalls klar. Die Heteroplastik wird nun verlassen; die Ideen von *Bigger* (1835) und von *Power* (1878) sind endlich realisiert.

Der Übergang von der Hetero- zur Homoioplastik brachte jedoch neue Probleme mit sich. Nicht immer steht menschliches Hornhautmaterial dann zur Verfügung, wenn es für plastische Zwecke benötigt wird. Nachdem schon *Plouviez* 1845 erkannt hatte, daß eine tierische Hornhaut im Wundbett des Empfängers noch fünf Tage nach ihrer Abtrennung vom Spenderauge „wieder Leben gewinnt", lag es nahe, die Möglichkeit das Transplantat überlebenden Materials zu prüfen. *Magitot* hat sich dieser Aufgabe mit großem Erfolg unterzogen; seine 1911 mitgeteilten Ergebnisse stellen die Grundlage einer **„Hornhautbank"** dar: in hämolytischem, von Zeit zu Zeit erneuertem Serum bleibt die Hornhaut bis zu 25 Tagen klar, ebenso bei Aufbewahrung unter Temperaturen zwischen +4 und +8° C. 1913 kann *Magitot* über die klare Einheilung einer acht Tage lang aufbewahrten Hornhaut berichten (Beobachtungszeit zwei Jahre). *Ranviers* Erkenntnis der Überlebensfähigkeit von Organteilen (1875) war damit auch für die Hornhaut bestätigt worden; erst in den dreißiger Jahren des XX. Jahrhunderts wurde jedoch übereinstimmend festgestellt, daß durch Überpflanzung von Leichenhornhaut ebenso gute Resultate erzielt werden können wie mit Frischmaterial.

„Hornhautbanken" gewannen jedoch erst nach Einführung der Tiefkühlung (*Eastcott u. Mitarb.*, 1954) praktische Bedeutung. — Einen anderen Weg hatten vorher *Filatov* u. *Bajanova* in Odessa beschritten, die 1937 durch Zellkulturen die Vitalität desikkierter Hornhäute nachweisen und beim Tier Keratoplastiken mit desikkiertem Material durchführen konnten. Der zweite Weltkrieg verzögerte die Nachprüfung dieser Ergebnisse, so daß eine entsprechende Überpflanzung beim Menschen erst 1957 durch *King* ausgeführt werden konnte.

Noch vor *Magitots* Versuchen zur Transplantation überlebender Hornhäute hatte *F. Salzer* in München die Möglichkeit zur **Keratoplastik mit abgetötetem Material** entdeckt; schon 1907 gelangen ihm die ersten Tierversuche mit formolfixierten Hornhäuten. *Löhlein* und andere Operateure, unter ihnen auch *Filatov*, konnten ebenfalls über keratoplastische Erfolge beim Menschen berichten, die unter Verwendung von formolfixiertem Material erzielt wurden. Mit *Salzers* Versuchen wird der endlich erfolgversprechende Weg zur Transplantation bereits verlassen: strenggenommen handelt es sich bei der Keratoplastik mit abgetötetem Material um eine Implantation und nicht um eine Transplantation. *Salzer* ging tatsächlich auch von dem Gedanken aus, daß eine echte Keratoplastik gar nicht möglich sei, da das Fremdgewebe vollständig vom Wirt ersetzt werde; neue Befunde — z. B. von *Payrau*, zuletzt 1960 in Berlin demonstriert — lassen aber erkennen, daß der arteigene Epithelaufbau auch im fremden Milieu erhalten bleibt. Versuche mit abgetötetem Spendermaterial wurden in jüngster Zeit wieder aufgenommen, nachdem moderne Verfahren der Lyophilisierung zur Verfügung standen. 1944 überpflanzten *Weiss* u. *Taylor* erstmalig im Tierexperiment lyophilisierte Hornhäute; 1954 gelang *Bonhoure* ein entsprechender Eingriff beim Menschen. 1956 konnten *Payrau u. Mitarb.* bereits über größere Patientenreihen berichten. — Klinische Bedeutung gewannen derartige Versuche vor allem, nachdem *Payrau* in Paris die **Siliko-Desikkation** in Anlehnung an das Vorgehen von *Henaff* u. *Rey* (1957) erfolgreich in den Dienst der Hornhautkonservierung stellten. Sowohl durch Lyophilisierung als auch durch Siliko-Desikkation wird die Hornhaut ihrer Antigeneigenschaften beraubt, so daß Abwehrreaktionen gegen Fremdeiweiß ausbleiben (*Payrau*, 1956—1960; *Remky*, 1960). Beide Verfahren ermöglichen Konservierung für praktisch unbegrenzte Zeit, so daß der Anlage von Hornhautbanken nichts mehr im Wege steht.

Kaum war die erste Homoiotransplantation beim Menschen (*Zirm*, 1905) geglückt, so begann der Rückweg zur Implantation, d. h. zur Keratoplastik durch totes Material. *Salzer* (1907) hatte abgetötetes Gewebe benutzt; mehr als 50 Jahre vorher waren jedoch — ebenfalls in München — Versuche mit totem, nicht körpereigenem Material durchgeführt worden. Angesichts der derzeitigen Mißerfolge keratoplastischer Versuche entwickelte *Nußbaum* den Plan, trübe Hornhautbereiche durch **anorganisches Material** mit geeigneten optischen Eigenschaften zu ersetzen; der Vorschlag von *Pellier de Quengsy* (1789) war *Nußbaum* nicht bekannt. Zur Auswahl des Materials führte *Nußbaum* sich selbst Fremdkörper in Wunden ein und beobachtete deren Einheilung. 1853 schließlich konnte er über erfolgreiche Tierversuche berichten; Glasscheibchen mit Metallfassung (zunächst rund,



Abb. 6: **Philipp von Walther**, 1782—1849. 1803 Promotion in Landshut, im gleichen Jahr Prof., Medizinalrat und Oberwundarzt in Bamberg, mit 22 J. ordentlicher Prof. für Physiologie, dann für Chirurgie und Ophthalmologie in Landshut; Begründer der dortigen chirurg.-ophthalmolog. Univ.-Klinik. Mit 29 J. Rector magnificus. 1819—1830 Bonn; Reformator der Chirurgie, Vorkämpfer der akademischen Freiheit. 1830 Annahme eines Rufes nach München (Freundschaft mit *Schelling*). 1836 Rücktritt, da das zuständige Ministerium ihm die Errichtung einer chirurg.-ophthalmolog. Klinik unmöglich macht.

dann oval) heilten beim Kaninchen ein und blieben 2—3 Jahre in situ. *A. Weber* implantierte dann 1855 auf Anregung von *Nußbaum* eine derartige **„Hornhautprothese"** beim Menschen; der Anfangserfolg wurde durch eine Blutung zunichte gemacht. Ein besseres Ergebnis konnte 1860 *Heusser* erzielen, der bei einem 19j. Mädchen „gegen Neujahr" eine Implantation durchführte und am 26. März noch eine gute Sehleistung feststellen konnte. *Nußbaums* Methode wird dann in Königsberg angewandt, wo 1867 und 1874 *Jacobson* in Anwesenheit *v. Hippel* ohne Erfolg Implantationen durchführt. *Von Hippel* wird dadurch zur Konstruktion einer neuen Hornhautprothese — Durchmesser 3 mm, Goldrand mit auswechselbarem Glas — angeregt; bis 1877 kann er sein Modell zwölf Patienten implantieren. Innerhalb der Beob-



Abb. 7: **Johann Nepomuk Nußbaum**, 1829—1890. 1835 Dissertation über Hornhautersatz (vgl. Abb. 8). 1859 Habilitation, Ablehnung eines Rufes nach Zürich, Ordinarius für Chirurgie in München, Verzicht auf weitere ophthalmologische Tätigkeit.

Sonnabend. № 34. 20. August 1853.

Bestellungen auf diese Zeitschrift, welche allwöchentlich Sonnabends erscheint, nehmen alle Buchhandlungen und Post-Anstalten an.

Deutsche Klinik.

Preis vierteljährlich zwei Thaler. Beiträge werden franco unter der Adresse der Verlagshandlung erbeten.

Zeitung für Beobachtungen aus deutschen Kliniken und Krankenhäusern.

Herausgegeben von Dr. *Alexander Göschen*. Druck und Verlag von *Georg Reimer* in Berlin.

Feuilleton.

Cornea artificialis, ein Substitut für die Transplantatio corneae.

Von

Joh. Nep. Nussbaum, [1])

z. Z. Assistenz-Arzte im allgemeinen Krankenhause zu München.

Mit neuem Fleisse arbeitete ich, und ein längliches, schmales Gläschen war das Product meines Nachdenkens. Der Kürze halber bemerke, dass ich und mein Glasschleifer das Gläschen nach und nach immer besser, kleiner und feiner construirten, bis wir zur folgenden Form kamen: *ab* ist $1\frac{1}{2}'''$ lang, $\frac{3}{4}'''$ breit und gleich *cd*; *ac* ist die Höhe des ganzen Gläschens, das ist $\frac{3}{4}'''$; der Körper *ef* ist $\frac{7}{8}'''$ lang, $\frac{3}{8}'''$ breit und $\frac{3}{8}$—$\frac{1}{2}'''$ hoch, je nach der Dicke der zu operirenden Hornhaut. Bei sehr grosser Verdickung derselben könnte vielleicht eine Abtragung von Hornhautlamellen der Vergrösserung des Gläschens vorzuziehen sein. Alle Kanten müssen natürlich fein abgerundet und das Gläschen selbst sehr rein geschliffen sein. Die alkalische Reaction die bekanntlich jedes Glas hat, ist gewiss so gering, dass eine chemische Wirkung hier gar nicht in Betracht kommt. Was die Qualität des Glases betrifft, so glaube ich, dass man, wenn es sich darum handelt, einen blinden Menschen sehend zu machen, wohl den Bergkrystall erwählen wird.

Abb. 8: Titelblatt der Zeitschrift „Deutsche Klinik", Jahrg. 1853; Überschrift der Arbeit von *Nußbaum*; Ausschnitt aus *Nußbaums* Arbeit mit Angaben über Form und Größe des von ihm entwickelten Implantates.

achtungszeit bis zu einem Jahr blieben die Transplantate in loco. Andere Operateure — *Gradenigo, van Mellingen* — berichten über ähnliche Ergebnisse; *Dimmer* in Wien empfiehlt 1889 Zelluloid statt Glas. *Salzer* in München (1895) verwendet Horn und Quarz und läßt die Fassung nicht mehr über den Rand der Empfängerhornhaut greifen, sondern gibt ihr die Gestalt einer Krause mit Häkchen, die eine interlamelläre Verankerung ermöglichen soll; tatsächlich kann *Salzer* noch nach $2^3/_4$ Jahren einwandfreien Sitz des Implantates feststellen; *von Schroeder* in St. Petersburg hatte weniger gute Erfolge. Unter dem Eindruck keratoplastischer Erfolge durch Transplantation lebenden oder überlebenden Gewebes verliert die Alloplastik dann für fast 50 Jahre an

Interesse. Erst 1946 beginnt dann *G. Sommer* in Zittau *Nußbaums* Werk fortzusetzen; 1947 kann er ein kragenknopfähnliches Glasscheibchen in die durch Rosacea getrübte Hornhaut eines Menschen implantieren, der 8 Monate später über eine Sehschärfe von $^5/_{25}$ verfügt. Bis zu seiner Publikation im Jahre 1953 hat *Sommer* auch Plexiglasimplantate versucht, ebenso wie *Baron* in Nantes, der auch erst 1953 über 1947 begonnene Versuche berichtet. *Györffy*, ein *Imre*-Schüler (Budapest) hatte bereits 1951 über Kunststoffimplantationen beim Menschen berichtet; *Imre* scheint der erste gewesen zu sein, der nach der langen Pause seit *Salzers* Mitteilungen wieder Alloplastiken versucht hat. *Salzers* Resultat (1898) — Beobachtungszeit von fast 3 Jahren — ist jedoch bisher kaum überboten worden, obwohl seit 1953 mehrere Berichte — z. B. von *Legrand* 1953—1956, dessen Implantate denen von *Salzer* ähnlich sind, von *Dorzee* 1954, von *Cyro de Rezende* 1957/58, von *Salleras* 1958 und von *J. Barraquer* 1960 — Doppelknopfform ähnlich wie *Nußbaum* — vorliegen: *J. Barraquer* (Barcelona) konnte in drei von zwölf Fällen eine gute Sehschärfe erzielen und in einem Falle das reaktionsfrei vertragene Implantat vier Jahre lang beobachten.

Der Kreis ist geschlossen: *Pellier de Quengsy* ist wiederentdeckt und als geistiger Urheber der Keratoplastik anerkannt *(Stallard, Legrand)* — die Implantation artfremder Hornhäute hat wieder Erfolgsaussichten *(Payrau, Remky)*. Die Bedeutung des „Terrains" wird nicht mehr bezweifelt; die Möglichkeiten seiner Amelioration erweisen sich aber ungeachtet aller Teilerfolge (Kortikosteroide, Betastrahlen usw.) nach wie vor als äußerst beschränkt. Man gewinnt den Eindruck, als sei ein großer Entwicklungsabschnitt der Keratoplastik nahezu abgeschlossen. Durch *Magitot* (1911) ist bereits ein neues Stadium, dasjenige der biologischen Keratoplastikforschung, eingeleitet worden. Ergebnisse auf enzymphysiologischem und auf immunologischem Gebiet erscheinen zwar weniger sensationell als etwa tierexperimentelle und klinische Erfolge, werden aber unzweifelhaft wesentlich zur Erfüllung des alten Wunschtraumes beitragen:

Wiederherstellung der Sehleistung bei Patienten, deren Blindheit allein durch Trübung der Hornhaut eines sonst funktionstüchtigen Auges verursacht ist.

Noch vereiteln aber in vielen Fällen trotz aller bewundernswürdigen Fortschritte zum Teil wenig bekannte Faktoren einen keratoplastischen Erfolg. — Der Hoffnung jedoch sind keine Grenzen gesetzt: 1885 implantierte *Chibret* einen Kaninchenbulbus an die Stelle eines enukleierten menschlichen Auges und meinte dazu: « dans un avenir peut-être plus rapproché que l'on ne serait pas porté à croire, je pense que la restitution de la vue pourrait se poser. » (!)

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. H. Remky, Univ.-Augenklinik, München 15, Mathildenstr. 8.

DK 617.713 - 089.843 (091)

AUSSPRACHE

Zur Frage der Behandlung von Osteoporosen mit Polyphloretinphosphat

(Bemerkung zur Arbeit von J. Schmid: Über den Einfluß von Cortison- und ACTH-Derivaten auf die Knochendichte bei primär chronischer Polyarthritis. Münch. med. Wschr. 102 [1960], S. 1987)

von K. BLOCH

Zusammenfassung: In einer Stellungnahme zu dem oben genannten Aufsatz von *J. Schmid* wird die Behauptung untersucht, wonach die Therapie mit hochdosiertem Polyphloretinphosphat bei Osteoporosen, wie sie vom Autor vorgeschlagen wird, ohne weiteres als harmlos bezeichnet werden kann. Es werden die hauptsächlichen Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen über die Hemmungswirkungen polyphosphorylierter Phenole, zu denen unter anderen auch Polyphloretinphosphat und Hesperidinphosphat gehören, dargelegt und gezeigt, welche unphysiologischen Auswirkungen auf den gesamten Bindegewebsapparat auftreten können, wenn Polyphloretinphosphat in hohen Dosen und über mehrere Wochen angewendet wird. Die entsprechenden Störungen sind nur mit besonderen Untersuchungsmethoden faßbar.

Summary: Problems in the Treatment of Osteoporosis with Polyphloretine phosphate. In this paper the statement made by *J. Schmid* in a paper of the same title is examined; it is questioned whether the therapy with high doses of polyphloretine phosphate in osteoporosis, as recommended by *Schmid*, is as harmless as he claims it to be. The main results of previous investigations on the inhibitory action of the polyphosphorylized phenols to which group polyphloretine phosphate and hesperidin phosphate belong, are presented. The unphysiological effects which can occur on the connective tissue when polyphloretine phosphate is given in high doses for several weeks, are pointed out. These resulting disturbances can only be demonstrated by special methods of investigation.

Résumé: A propos du problème du traitement des ostéoporoses au phosphate de polyphlorétine. Prenant position vis-à-vis de l'article paru sous ce titre et la signature de *J. Schmid*, l'auteur examine l'affirmation suivant laquelle la thérapeutique à fortes doses de phosphate de polyphlorétine, telle que la propose *Schmid* dans l'ostéoporose, peut être considérée sans plus comme inoffensive. Il fait un exposé des principaux résultats des recherches effectuées à ce jour sur les actions inhibitrices exercées par des phénols polyphosphorylisés, au nombre desquels il faut compter entre autres également le phosphate de polyphlorétine et le phosphate d'hespéridine, et il montre le risque d'apparition d'effets aphysiologiques sur la totalité de l'appareil du tissu conjonctif quand le phosphate de polyphlorétine est employé à fortes doses et durant plusieurs semaines. Ces perturbations ne peuvent être constatées que par des méthodes spéciales d'investigation.

In diesem, vielerlei Aspekte eröffnenden Aufsatz dürften die Untersuchungen über Polyphloretinphosphat in seiner Eigenschaft als Fermenthemmstoff von besonderem klinischem Interesse sein. Die hier dargelegten Ergebnisse einer längeren und relativ hochdosierten Behandlung von Osteoporosen (ungeachtet der Genese) sind sicherlich von Bedeutung, und sie verdienen auch, ausführlich nachgeprüft zu werden. Es ist nämlich die Frage, ob die beobachtete „Dichtezunahme" des Knochens tatsächlich in jeder Weise einer physiologischen Regeneration und in chemischer Hinsicht dem Effekt einer kombinierten Anwendung von Oestradiol und Testosteron entspricht. Denn Fragen über den Wirkungsmechanismus werden von *Schmid* absichtlich offengelassen.

Von diesen Gesichtspunkten abgesehen, muß aber gesagt werden, daß die Ansicht, Polyphloretinphosphat beseitige möglicherweise auf eine völlig harmlose Art eine durch Glukokortikoide hervorgerufene Osteoporose, nicht ohne weiteres akzeptiert werden kann. Es ist hierbei nämlich unbedingt zu berücksichtigen, was über die Eigenschaften derartiger, Fermente hemmender Stoffe bekanntgeworden ist. Denn diese Forschungsergebnisse dürften für die Art der Durchführung weiterer Untersuchungen mit Polyphloretinphosphat nicht unwesentlich sein.

Aus dem Glykosid Phlorrhizin*) entsteht durch Abspaltung der Zuckermoleküle Phloretinsäure: HO ⬡ CH_2CH_2COOH. Diese Säure kann polymerisiert werden zu Polyphloretinphosphat. Es entsteht somit ein Makromolekül von sogenannter poly-anionischer Struktur, die durch die zahlreichen sauer reagierenden Gruppen bedingt ist. Polyphloretinphosphat hat zwar im tierischen Körper keine physiologische Bedeutung, wohl aber intensive, unspezifische Wirkungen. Polyphosphorylierte Phenolderivate sind ganz allgemein Hemmstoffe verschiedener Fermente und Fermentgruppen. So kommen derartige Effekte auch dem Hesperidinphosphat, den Heparinen und dem Tocopherolphosphat zu.

Will man sich die im folgenden diskutierten Vorgänge anschaulich machen, so ist zunächst zu bedenken, daß das Bindegewebe (einschließlich des Knochens) eine viel höhere Stoffwechselaktivität hat, als bisher vermutet wurde. Auch Knorpelsubstanzen und die Wände der Gefäße sind durchaus nicht träge im Stoffwechsel (1). Isotopenmessungen zeigen, daß z. B. Hyaluronsäure etwa innerhalb einer Woche vollständig erneuert wird. Verschiebungen im Gleichgewichte der Zusammensetzung der Mukopolysaccharide des Bindegewebes (z. B. Abnahme des Hyaluronsäure- und Wassergehaltes zugunsten von Chondroitinsulfat) können schnell eintreten, was wiederum voraussetzt, daß die entsprechenden Fermentsysteme empfindlich reagieren.

Am wichtigsten sind in diesem Zusammenhange die sogenannten Mukopolysaccharidasen, von denen z. B. die Hyaluronidasen und die β-Glukuronidasen genauer untersucht sind (2). Diese Fermente sind hauptsächlich für den Abbau der Hyaluronsäure und der Chondroitinschwefelsäure A und C des Bindegewebes verantwortlich.

Die hier interessierenden Hemmungswirkungen auf Mukopolysaccharidasen, z. B. auf Hyaluronidasen, sind mehrfach nachgewiesen (3). Im Gegensatze zu immer wieder auftauchenden irrtümlichen Ansichten muß sogleich betont werden, daß dabei nicht nur „die" Hyaluronidase, nämlich diejenige der Testes, sondern genauso die Hyaluronidasen anderer Gewebe, schließlich auch die Hyaluronidasen der Darmbakterien betroffen sind**).

Polyphloretinphosphat gehört also zu denjenigen Stoffen, welche in die Fermentreaktionen der eben besprochenen Art hemmend eingreifen können (4). Bei einer Dosierung, wie sie in der Arbeit von *Schmid* angegeben wurde (2—5mal wöchentlich intramuskulär 40 mg Polyphloretinphosphat über 4—6 Wochen), ist jedenfalls mit derartigen Hemmungswirkungen in den Geweben — auch am Orte der Injektion — zu rechnen. Die „Nebenwirkungen" derartiger Injektionen können recht unangenehm und vor allem nicht zu steuern sein, wie dies in klinischer Hinsicht am Hesperidinphosphat bereits nachgewiesen worden ist. *H. Küchmeister* (5) hat 1954 gezeigt, daß Hesperidinphosphat — selbst bei oraler Zufuhr — die Kapillarresistenz (gegen Eiweißkörper) erheblich steigert und daß diese Hemmungswirkung sogar noch einige Wochen nach Absetzen des Wirkstoffes anhält. Es kommt dabei zu einer Herabsetzung des Gewebsinnendruckes (wegen Einzelheiten der Messung vgl. [6]) der Muskulatur, wahrscheinlich als Ausdruck einer verminderten Leistungsbereitschaft der Nebenniere. Es sind also in diesem Falle nicht nur Hemmungswirkungen an der Hyaluronidase der Testes, sondern auch an anderen Gewebehyaluronidasen aufgetreten, wodurch Stoffwechselstörungen mit überschießenden Grenzflächenwirkungen zustande kamen. Kürzlich hat *Steinberger* (7) mit einer eleganten Methodik nachgewiesen, daß die Hyaluronidasehemmung durch Hesperidinphosphat die Absorptionsfähigkeit seröser Häute (z. B. für Erythrozyten) blockiert, womit die Ergebnisse *Küchmeisters* auf andere Weise bestätigt wurden.

Grundsätzlich gilt dasjenige, was hier vom Hesperidinphosphat gesagt wurde, auch für das Polyphloretinphosphat — besonders dann, wenn eine hohe Dosierung angewendet wird.

Weiterhin sind in diesem Zusammenhange auch die Wirkungen auf die Phosphatasen wichtig. — *J. Schmid* setzt hier eine mögliche Ursache der positiven Wirkung auf die Osteoporose. — Es ist inzwischen bekannt (8), daß ein ganzes „Spektrum" von Phosphatasen existiert, die sich in ihren Substratwirkungen gegenseitig etwas überschneiden. Wichtig ist auch, daß die Kapillargefäße aller Organe und Gewebe reich an Phosphatasen sind.

Es können sogar einige Fibroblasten unter Umständen stimuliert werden, ektopischen Knochen im Bindegewebe oder Muskel zu bilden. — Es ist also die Frage, ob eine Hemmungswirkung auf die Knochenphosphatase in jedem Falle einer Osteoporose stets nur ein Vorteil ist. Denn die Hemmwirkung des Polyphloretinphosphates ist ja auch bei den Phosphatasen nicht selektiv. Sie betrifft ebenso die Phosphatasen anderer Organe: Niere, Leber, Darm, und man kann die Auswirkungen nicht ohne weiteres als harmlos bezeichnen.

Schließlich ist daran zu denken, daß Polyphloretinphosphat nicht nur Phosphatasen und Hyaluronidasen, sondern auch andere Fermente wie die β-Glukuronidasen, die in regenerierendem Gewebe reichlich vorkommen, inhibiert (9).

Die scheinbar so einfache Therapie mit Polyphloretinphosphat wird also hinsichtlich der Beurteilung ihrer Auswirkungen recht unübersichtlich und schwierig. Bei den bereits vorhandenen, wenn auch noch lückenhaften Forschungsergebnissen kann von einer „harmlosen" Therapie erst gesprochen werden, wenn mindestens die Untersuchung der oben angeschnittenen Fragen durchgeführt und dann noch ein derartiges Adjektiv gerechtfertigt wäre.

Therapieschäden müssen hier nicht sofort offensichtlich sein. Die Hauptgefahr besteht am wahrscheinlichsten in einer künstlichen Schwächung des gesamten „Bindegewebsapparates" in seiner Funktion als Abwehrorgan. Die Konsequenzen bedürfen hier keiner weiteren Besprechung.

Schrifttum: 1. Buddecke, E.: Biochemie des Bindegewebes. — Angewandte Chemie, 72 (1960), S. 663. — 2. Gibian, H.: Mukopolysaccharide und Mukopolysaccharidasen, Deuticke, Wien (1959). — Ammon-Dirscherl, Fermente, Hormone, Vitamine, 3. Aufl. (1959), Band I: Fermente. — 3. Gibian, H.: l. c. S. 203, sqq. — 4. Fernö, O., Fex, H. et al.: Polymeric phosphates of aromatic hydroxy and amino compounds. Acta chem. scand., 7 (1953), S. 921. — 5. Küchmeister, H.: Hesperidinphosphat als Hyaluronidase Inhibitor. Klin. Wschr., 32 (1954), S. 299. — 6. Küchmeister, H.: Klinische Funktionsdiagnostik, 2. Aufl., Stuttgart (1958), S. 45. — 7. Steinberger, E. u. Dixon, W. J.: Effect of phosphorylated Hesperidin and Hyaluronidase on rate of erythrocyte removal from rat peritoneal cavity. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 104 (1960), S. 685. — 8. Bourne, G. H.: The biochemistry and physiology of Bone. Academic Press, New York (1956), S. 254. — 9. Gibian, H.: l. c., S. 207.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Dr. phil. K. Bloch, Berlin-Lichterfelde West, Potsdamer Str. 35.

DK 616.71 - 007.234 - 085 Polyphloretinphosphat

*) Phlorrhizin kommt in der Wurzelrinde von Apfel-, Birn- und Pflaumenbäumen vor.

**) Die verschiedenen Hyaluronidasen haben verschiedene chemische Strukturen, die im einzelnen erst wenig bekannt sind.

FRAGEKASTEN

Frage 39: In Raucherkreisen und in der Reklame der deutschen Zigarettenindustrie ist immer wieder die Rede von „leichten" und „schweren" Zigarren und Zigaretten. Gibt es eigentlich irgendeine exakte Methode, den Gehalt der Tabakwaren an Nikotin etc. in irgendeiner Weise zu ermitteln? Oder handelt es sich hier um eine rein subjektive Feststellung des betreffenden Rauchers?

Antwort: Der ehemalige Leiter des Tabakforschungsinstitutes, Forchheim, Prof. *P. Koenig*, schreibt über das Thema **„Was ist schwerer Tabak?"** im Handbuch für Lebensmittelchemie, Bd. VI, folgendes:

„So oft diese Frage erhoben wird, so schwierig ist sie zu beantworten. Vor allem ist die Frage falsch gestellt, denn sie müßte lauten: ‚Welcher Tabak wird beim Rauchen als schwer empfunden?' Havanna-Zigarren rauchen sich in Westindien viel leichter als z. B. in Deutschland, wo sie als ‚schwer' empfunden werden, obschon der Nikotingehalt durchaus der gleiche ist und dabei mäßig sein kann. Es sind also auch klimatische Faktoren von Einfluß auf die Schwere des Rauchmittels, und zwar wirken diese sowohl auf den Raucher wie auf das Rauchmaterial. Der Verbrennungsprozeß geht bei verschiedenen Feuchtigkeitsgraden der Luft sowohl wie des Rauchmaterials in anderer Weise vor sich. Bei feuchter Luft und feuchtem Rauchmaterial wird langsamer geraucht, es entsteht eine Glutzone von niedrigerer Temperatur als beim schnellen Rauchen einer trockenen Zigarre in trockener Luft. Beim langsamen Rauchen wird eine ‚schwere' Zigarre leichter empfunden. Die ‚Schwere' kann vom Nikotingehalt herrühren, aber nicht immer. Bildet sich ‚freies' Nikotin im Rauch, so wird die Wirkung eine viel stärkere sein, als wenn das Nikotin im Rauch in gebundener Form vorliegt. Davon ist auch die Absorption des Nikotins in der Mundhöhle abhängig. Weiterhin ist die Nikotinmenge des in den Mund gelangenden Hauptstromrauches abhängig von der Feuchtigkeit, der Länge und der Dicke des Rauchmittels und von der Abrauchgeschwindigkeit. *Wenusch* führt die ‚Stärke' bei Zigarren auf die Größe des sog. ‚Nikotinschubs' zurück, der einen mehr oder minder stärkeren Niederschlag des Nikotins unmittelbar nach Verlassen des Rauches aus der Zigarre bedingt. Bei der Zigarette dagegen tritt dieser ‚Nikotinschub' kaum merklich auf. Hier liegt daher das Nikotin fast ausschließlich in saurer Bindung vor. Die Reaktion des Zigarettenrauchs ist sauer. Diese Nikotin-Bindung wird langsam und gleichmäßig niedergeschlagen, wodurch sich das Inhalieren des Zigarettenrauchs ermöglichen läßt. Im Gegensatz dazu bewirkt der Nikotinschub im Zigarrenrauch (von alkalischer Reaktion) ein so rasches Niederschlagen des Nikotins (in freier Form), daß das Inhalieren von selbst unterlassen wird. Andrerseits wird aber vom Zigarettenrauch, eben durch Inhalieren, mehr Nikotin absorbiert, als durch den normal eingesogenen und wieder ausgestoßenen Zigarrenrauch (nach *Pyriki* werden ohne Inhalation beim Zigarettenrauchen nur etwa 5% des Hauptstromnikotins vom Körper aufgenommen, beim Inhalieren aber 65—95%!). In den Zigarrenstummeln sammelt sich vielfach eine große Menge des Schubnikotins an, das beim Abrauchen selbstredend als ‚schwer' empfunden wird und entsprechend schädlich ist (Zigarrenstummeln, die nach dem letzten Kriege vom Ref. in der Pfeife geraucht wurden, erzeugten regelmäßig sofort einen anhaltenden Singultus). Es ist aber nicht nur der Nikotingehalt und die Feuchtigkeit, die die Schwere des Tabaks bedingen. Es kommt auch auf die Reife und das Glimmvermögen der Tabake an. Schlecht brennende, kohlende Tabake oder Zigarren liefern beim Rauchen viel mehr Teerprodukte bzw. Brenzöle. Diese bewirken, daß man unwillkürlich an der Zigarre stärker zieht. Somit werden viel mehr schädliche Stoffe im Mund zurückgehalten. Die Folge davon ist, daß die Empfindung der ‚Schwere' und auch der Unbekömmlichkeit in Erscheinung tritt. Dagegen ist bisher trotz vieler Untersuchungen nicht nachgewiesen, daß die in geringen Mengen vorhandenen Bestandteile des Rauches an CO, HCN, CH_3OH an der ‚Schwere' der Rauchwaren einen nennenswerten Anteil haben.

Die ‚Schwere eines Tabaks ist also nicht nur bedingt durch den Tabak allein, sondern auch durch eine Reihe äußerer Einflüsse und nicht zuletzt durch den Raucher selbst."

Selbstverständlich gibt es auch für den Tabak und den Tabakrauch eine Reihe exakter Analysenmethoden, um die zahlreichen Inhaltsstoffe (auch in der Asche) zu bestimmen. Hierbei ist die Nikotinbestimmung, die ja auch als Kriterium für die nikotinarmen und nikotinfreien Tabake und Zigaretten eine Rolle spielt, besonders sorgfältig studiert. Die vorstehenden Ausführungen zeigen aber, daß — abgesehen vom Nikotingehalt — für die „Schwere" einer Rauchware vielfach individuelle Faktoren maßgebend sind, und die entsprechende Werbung nur bedingte Berechtigung hat.

Dr. phil. *V. Hamann*, Deutsche Forschungsanstalt
f. Lebensmittelchemie, München 23, Leopoldstr. 175

Frage 40: 24jährige Pat. mit drei kleinen Knötchen am Hinterkopf und Nacken. Eines wurde entfernt. Histologischer Befund: Verdacht auf Toxoplasmose. Die serologische Untersuchung zeigte eine schwache positive KB Reaktion (5 und 10 positiv — ab 20 negativ). *Sabin-Feldman*-Test 1 : 512.

Keine Krankheitserscheinungen. Die Drüsen sind kirschkerngroß. Ist eine Behandlung angezeigt? Ggbf. welche?

Antwort: Nach den in der Anfrage gemachten Angaben über den histologischen und serologischen Befund muß auch im Hinblick auf den klinischen Befund das Vorliegen einer **Toxoplasmose** als gesichert angesehen werden. Wenn auch derzeit keine sonstigen Beschwerden außer den Lymphknotenschwellungen zu bestehen scheinen, so ist eine Behandlung besonders im Hinblick auf das Geschlecht und Lebensalter der Patientin dringend indiziert und wäre vor allem im Falle einer Konzeption dringlich, um einer Fruchtschädigung vorzubeugen. Die heute bevorzugte Behandlung besteht in Darreichung von Daraprim (5 Tage lang 3×1, 4 Tage lang 2×1, 3 Tage lang 1×1 Tablette) und gleichzeitig von einem Langzeitsulfonamid in der Dosierung von 1—2 Tabletten ebenfalls über 11 Tage hin. Diese Kur sollte am besten in mehrwöchigen Abständen 2—3mal wiederholt werden unter Verfolgung der Serumtiter. Erst bei wieder negativ gewordener KBR kann von weiteren Maßnahmen abgesehen werden, aber auch in diesem Falle ist bei Eintritt einer Konzeption eine neue Sicherheitskur dringend anzuraten.

Prof. Dr. med. *F. O. Höring*, Rudolf-Virchow-Krankenhaus, II. Med. Abt., Berlin N 65, Augustenburger Platz 1

Frage 41: Sind Probeexzisionen aus der Bauchspeicheldrüse möglich oder steht das damit verbundene Risiko in keinem tragbaren Verhältnis zu dem diagnostischen Nutzen für den Kranken? — Ich denke an den Fall, daß bei Laparotomie ein verdächtiger Tastbefund an der Bauchspeicheldrüse gefunden wird, der eventuell histologisch geklärt werden könnte.

Antwort: An sich steht einem **Probeschnitt in verdächtiges Pankreasgewebe** nichts im Wege, aber das in der Anfrage berührte „tragbare Verhältnis" muß mit aller Umsicht abgewogen werden. Schnellschnittuntersuchung ist am Pankreas nicht einfach. Auch operationstechnisch ist einwandfreies Arbeiten

die selbstverständliche Voraussetzung. Das Pankreas ist ein gut durchblutetes Organ und sein Gewebe empfindlich. Blutet es, so fährt man nicht mit einer Klemme nach der anderen ins Gewebe, um zu unterbinden, sondern verschorft schonend wie der Neurochirurg am Hirngewebe. Nicht immer steht Diathermie zur Verfügung. Falls einzelne Blutungen auf zarte Kompression nicht stehen, umsticht man die blutende Stelle mit feinem Katgut. Natürlich muß man das ohne Klemmengebrauch können. Schließlich ist das Pankreasgewebe auch „giftig“ durch seinen Fermentgehalt. Also muß der Drüsenschnitt und die Pankreaskapsel dicht vernäht werden. Beim Bauchwandverschluß wird das Operationsgebiet durch ein dünnes Gummiröhrchen (ohne Mullstreifen!) abgeleitet.

Im einzelnen: Bei einer auf Pankreas-(kopf-)Karzinom verdächtigen Stelle erübrigt sich eine Probeentnahme, vor allem solange nicht sichersteht, daß die Exstirpation — ein meist großer, verantwortungsreicher Eingriff — mit einiger Aussicht auf Erfolg nachgeholt werden kann. Bei einer chronischen Pankreatitis (meist des ganzen Organs) als laparotomischem Zufallsbefund ist der Probeschnitt unnötig. Über die sog. diffuse Inselzellenhyperplasie stehen noch viele Fragen offen. Sollte aber die tastbar umschriebene Härte im Pankreasgewebe als ein Inselzellenadenom anzusprechen sein, auch ohne daß sich klinisch die Erscheinungen eines Hyperinsulinismus gezeigt hatten, so wird kein Probeschnitt gemacht, sondern der glatte Tumor ausgeschält bzw. der Schwanzabschnitt des Pankreas reseziert.

Prof. Dr. med. *E. Seifert*, Würzburg, Keesburgstr. 45

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. med. *N. Henning*)

Krankheiten der Verdauungsorgane und Stoffwechselkrankheiten

von G. GERNER

Ösophagus

Eine öfters verkannte Folge der Refluxösophagitis stellt die durch Verkürzung der Speiseröhre erworbene **Hiatushernie** dar. Bei Untersuchungen der Symptomatik und der Nebenbefunde bei Hiatushernien konnten Stoecker u. Timme (1) aus einem größeren Krankengut insgesamt 104 Hiatushernien aufgliedern. Etwa 2/3 waren Gleitbrüche (Fundus gleitet mit der Kardia durch den aufgeweiteten Hiatus in den Thoraxraum) und 1/3 paraösophageale Hernien (der Aufhängeapparat der Kardia bleibt intakt, nur ein Teil des Magens prolabiert durch den Hiatus paraoesophageus). Bei Gleitbrüchen fand man eine Verkürzung des Ösophagus in der Hälfte der Fälle.

Bei den einzelnen Formen gibt es fließende Übergänge und Kombinationen; eine genaue Einteilung fällt deshalb röntgenologisch zuweilen schwer. Nur 12% der Hernienträger waren symptomlos. Im Vordergrund standen gastrointestinale Symptome (Erbrechen, okkulte Blutungen, Anämien). Sanders u. Farrar (2) weisen darauf hin, daß bei den sogenannten Postcholezystektomiebeschwerden auch auf das Vorliegen von Hiatushernien zu achten sei. Die Symptome der Hiatushernien sind fast dieselben wie bei anderen Oberbauchkrankheiten, außerdem können respiratorische und kardiale Sensationen hinzutreten. Die Autoren empfehlen zum röntgenologischen Nachweis der Hernien die *Trendelenburg*sche Position (= Kopftieflage) und die Untersuchung bei vorwärts geneigtem Oberkörper. Im allgemeinen empfiehlt sich, abgesehen von schwersten Zuständen, eine interne Behandlung, wobei die Erhöhung des Kopfteiles am Bett in der Regel dem Patienten schon eine Erleichterung bringt. Die medikamentöse Behandlung richtet sich gegen die Refluxösophagitis sowie gegen die Neigung des Ösophagus zur spastischen Kontraktion und weiterhin gegen die vermehrte Sekretion des Magens (Vagolytika, Antazida). Schwerste Zustände sollten der chirurgischen Behandlung zugeführt werden. Die Gastro-Fundoplikation nach *Nissen* wird hierbei empfohlen. (Der Fundus des Magens wird manschettenförmig um den unteren Ösophagusabschnitt geschlagen.)

Wenn Patienten mit **Ösophagusverätzungen** frühzeitig einer Cortisonbehandlung zugeführt werden, besteht eine berechtigte Hoffnung, daß bleibende Verätzungsfolgen im Gegensatz zu früher fast immer vermieden werden können. Kohaus u. Schürmeyer (3) behandelten 36 Patienten, die eine Speiseröhrenverätzung aufwiesen, mit Cortison, in letzter Zeit nur mit Prednison oder Prednisolon, wobei die Injektionsmöglichkeit dieser Präparate insofern von Wichtigkeit war, als das Schlucken von Tabletten Schmerzen bereitete und Kinder die orale Medikationsart verweigerten. Bei den ätzenden Agentien handelte es sich fast immer um Salzsäure oder Essigsäure. Zweimal war Natronlauge die Ursache der Schädigung. Unter den 36 Patienten waren 27 Kinder zwischen 2 und 6 Jahren. Die tägliche Prednisolondosis betrug abhängig vom Alter und Gewicht des Kranken zunächst 50—30 mg und wurde nach 3 Tagen reduziert. Die Steroide wurden durchschnittlich 4—6 Wochen verabfolgt. Auf die gleichzeitige antibiotische Therapie konnte nach 3—4 Wochen verzichtet werden. Ab dem 11. Behandlungstage wurde täglich einmal mit einem weichen Magenschlauch bougiert. Nach der Entlassung wurden die Patienten nur noch einmal wöchentlich über einen Zeitraum von 4—8 Wochen bougiert. Glukokortikoide verhindern weitgehend die Narbenbildung und erlauben somit eine Bougierung mit weichen Schläuchen. Die granulationsgewebshemmende Wirkung der Cortisone bedingt weiterhin eine schnellere Wiederherstellung des Epithels. Ob günstige Erfolge auch bei der Therapie der Altersstenose am Ösophagus zu erwarten sein werden, muß einem größeren Beobachtungszeitraum vorbehalten bleiben.

Akute **Blutungen aus Ösophagusvarizen** sind mitunter schwer zu stillen. Die Behandlung erfolgt durch Ballonsondenkompression

(Sengstaken u. Blakemore [4]). Vasopressin-Injektionen in hohen Dosen können anscheinend durch vorübergehende Senkung des Druckes im Pfortadergebiet die Hämostase bei derartigen Blutungen günstig beeinflussen. Es ist aus Tierversuchen bekannt, daß Vasopressin den Druck in der Vena portae senkt (Clark [5], Skaldon u. Sherlok [6]).

Durch direkte Messung des Pfortaderdruckes bei Operationen (Schwartz u. Mitarb. [7]) und durch andere Methoden wurde gezeigt, daß der gleiche Effekt auch beim Zirrhosekranken erzielt werden kann. Die Senkung des Pfortaderdruckes ist eine Folge einer ausgedehnten Vasokonstriktion in den arteriellen Mesenterialgefäßen und wahrscheinlich auch einer Konstriktion in der Anastomose zwischen Vena portae und Arteria hepatica. Beide Erscheinungen vermindern allerdings auch die Leberdurchblutung.

Die geeignetste Anwendungsform von Vasopressin bei der großen Speiseröhrenblutung aus Ösophagusvarizen scheint die intravenöse Infusion von 20 Einheiten in 100 ccm isotoner Lösung innerhalb von 10 Minuten zu sein. Die intramuskuläre Verabreichung eines Depot-Präparates sowie des einfachen Präparates erweisen sich als unwirksam. Absolute Kontraindikation stellen die Koronarstenose sowie die Neigung zu Angina-pectoris-Anfällen dar.

Blutet der Kranke trotz dieser Maßnahmen weiter, so sollte mit dem kleinsten chirurgischen Eingriff die Blutung gestillt werden (Venenumstechung — transthorakal, transösophageal). Ist die Blutung beherrscht und die Leberfunktion einigermaßen erhalten, so ist die Vornahme einer Kurzschluß-Operation (am besten portokavale Anastomose) angezeigt.

Magen

Eine für die Praxis sicher wichtige Methode stellt die **schlauchlose Magenfunktionsprobe** dar; sie beruht darauf, daß ein in einer Kapsel in das Magenlumen gebrachter Farbstoff bei einem sauren pH freigesetzt wird; anschließend erfolgt die Resorption der Farbstoffe und die Ausscheidung mit dem Urin.

Zur schlauchlosen Magenfunktionsprobe stehen heute verschiedene Verfahren zur Verfügung, wobei zu den einfachsten die Desmoidprobe *(Pohl-Boskamp)* und der Gastrazidtest (Cilag-Chemie) gehören. Bei der Anwendung von Diagnex-blue und Diagnex-Chinin wird die größte Treffsicherheit erzielt; beide Präparate sind nur in den USA erhältlich. Der erforderliche Chininnachweis bei der Diagnex-Chinin-Methode macht das Verfahren für die Praxis weniger geeignet. Mit Hilfe dieser einfachen Methoden ist eine Orientierung möglich, nämlich ob bei einem Patienten Säure vorhanden ist oder nicht. Die Treffsicherheit der beiden in Deutschland erhältlichen Präparate (Desmoidprobe, Gastrazidtest) ist etwa gleich groß. Wegen der einfacheren Handhabung und des niedrigeren Preises wird in der Praxis die Desmoid-Pille bevorzugt. Beim Vergleich der Ergebnisse, die bei der fraktionierten Ausheberung mit der Sonde und der schlauchlosen Prüfung vorgenommen wurden, ergibt sich eine Übereinstimmung in 90% der Fälle (Diller [8]). Von einer negativen Desmoidprobe sollte dann gesprochen werden, wenn sich der Harn auch nach Aufkochen mit konzentrierter Essigsäure nicht blau färbt. (Bei einzelnen Patienten wird bei vorhandener Säure das Auftreten von Leukoprodukten beobachtet, wobei sich der blaue Farbstoff nach Einwirkung von Essigsäure in vitro wieder entwickelt. Negative Ergebnisse sind auch bei zu kurzer Verweildauer im Magen zu erwarten, so daß die Einnahme der Kapsel im Liegen empfohlen wird.)

Ein **Vergleich der Röntgenbefunde am Faltenrelief des Magens** mit dem **Ergebnis der feingeweblichen Untersuchung** der Magenschleimhaut ergab, daß zwischen den röntgenologischen Veränderungen und dem histologischen Schleimhautbefund statistisch keine sicheren Korrelationen bestehen (Henning u. Mitarb. [9]). Die Diagnose einer Gastritis sollte durch die histologische Untersuchung erfolgen. Die Entnahme von Material gelingt durch die blinde Magenschleimhautbiopsie = Saugprobe-Exzision. Diese ungefährliche Methode wurde von der Arbeitsgruppe Henning, Heinkel u. Elster (10) zu einem einfach zu handhabenden Routineverfahren ausgebaut und hat sich bisher an über 4800 Untersuchungen bewährt. 1959 wurde über 3500 Untersuchungen am Biopsiematerial der menschlichen Magenschleimhaut berichtet (Heinkel [11]), wobei Gewebsentnahmen aus dem Fundus- und Korpusgebiet des Magens berücksichtigt werden. Die Histologie der Gewebspartikel lehrt, daß die Oberflächenentzündung wahrscheinlich ein Bindeglied von der normalen Schleimhaut bis zur fortgeschrittenen atrophischen Gastritis darstellt. Die chronische Oberflächengastritis ist gekennzeichnet durch eine Verbreiterung des Stratum proprium, einer Zunahme des Zellgehaltes, Vertiefung und Schlängelung der Grübchen und Alterationen des Deckepithels. Bei der chronisch-atrophischen Entzündung gesellen sich eine Verringerung der Drüsenzellen und besonders eine Entdifferenzierung der Parenchyminseln hinzu. Das bedeutet, daß die Kerne der Azini an die Basis rücken. Dabei entsteht eine Drüsenform, die jener im Antrumgebiet ähnelt. Von einer Umbaugastritis (intestinale Metaplasie) kann man auch sprechen, wenn eine dünndarmähnliche Schleimhaut mit Becherzellen des Deckepithels, Kutikular-Saum der Zwischenzellen, Panethzellen und ein lockeres Stratum proprium entsteht.

Vergleicht man gastritische Beschwerden mit dem histologischen Befund, so zeigt es sich, daß über 30% aller Kranken mit histologisch gesicherter Gastritis nicht über Magenbeschwerden zu klagen haben und daß ein Großteil von Patienten, die über Beschwerden klagen, einen normalen feingeweblichen Befund an der Fundusschleimhaut aufweisen.

Waldmann u. Findor (12) untersuchten 35 Patienten mit **chronischem Leberleiden** ebenfalls mit Hilfe der Schleimhautbiopsie auf das Vorliegen von **Magenschleimhautveränderungen.** Bei fast 2/3 der Untersuchten ließen sich Zeichen einer chronischen Gastritis feststellen. Eine Häufung fanden die Autoren bei jenen Kranken, die eine infektiöse Hepatitis durchgemacht hatten. Bei fortgeschrittenen chronischen Hepatitiden bzw. Zirrhosen fand man mehr Fälle von chronisch-atrophischer Entzündung als bei kürzer verlaufenden chronischen Hepatitiden. Die virale Ätiologie der Schleimhautalterationen wird diskutiert, weitere Möglichkeiten, z. B. exogene Noxen, Stauung, Vitamin-A-Mangel usw., erörtert.

Der **Fluorescein-Fadentest** stellt eine Modifikation des von *Einhorn* eingeführten Wollfadentestes zur **Lokalisation einer Blutung am Ösophagus, Magen und Duodenum** dar.

Ein Baumwollfaden mit einer radiologisch sichtbaren „Seele" ist durch aufgeklebte Fadenschlingen quer markiert und an der Spitze mit Quecksilber beschwert. Der nüchterne Patient erhält ein Antazidum; 2 Stunden später wird der Wollfaden mit etwas Wasser geschluckt, gewöhnlich erreicht die Fadenspitze nach 3 Stunden die Gegend des *Treitz*schen Bandes, dann erfolgt eine Röntgenaufnahme, und 20 ccm Fluorescein werden intravenös injiziert. 3—4 Minuten später wird der Faden entfernt, makroskopisch auf Blutspuren untersucht und auf Fluorescein im UV-Licht im Dunkeln angesehen. Diese Methode erlaubt nach Angaben von Haynes jun. u. Pittmann (13) die Lokalisation der Blutungsquelle mit einer Genauigkeit von 2—3 cm.

Nicht zur Einleitung, sondern zur Ergänzung der verschiedenen Methoden, die der **Suche nach einer Blutungsquelle** am Magen und Dünndarm dienen, empfehlen Goffrini, Rastelli, Magnani u. Giovannelli (14) die abdominelle Aortographie; wichtig ist es, daß das Kontrastmittel mindestens bis in die Höhe der Arteria coeliaca injiziert wird. Ist die Blutung noch im Gange, so kann man am Ort der Blutung Extravasate erkennen. Besonders deutlich werden die Kontrastmittel-Depots während der Kapillarfüllung. Diese Methode wurde von den Verfassern beim Hunde und zweimal beim Menschen angewendet, wobei es einmal gelang, ein blutendes Ulkus in einem Resektionsmagen nachzuweisen.

Ob die Zugehörigkeit zu einer der vier Blutgruppen den Träger vor Geschwürsbildung im Magen schützt oder ihm eine besondere Anfälligkeit verleiht, wurde von Doll, Swynnerton und Newell (15) bei 300 Patienten mit Magenulzera und 565 Patienten mit Duodenalgeschwüren untersucht. Zum Vergleich wurden 10 000

Frauen, die vor der Entbindung klinisch erfaßt wurden, herangezogen. Dabei stellte man fest, daß die Möglichkeit, ein Magenulkus zu bekommen, für einen Träger der Blutgruppe 0 1,8mal größer ist als für die Angehörigen der übrigen Blutgruppen. Beim Duodenalulkus ist die Möglichkeit 1,4mal größer. Es wird vermutet, daß die Blutgruppensubstanzen kausal am Ulkusgeschehen beteiligt sein müssen (und zwar entweder schützend oder disponierend) und daß nicht ein gemeinsamer übergeordneter Faktor die Blutgruppenverteilung und die Geschwürsanfälligkeit bestimmt. Bisher wurde angenommen, daß im Rahmen der **Gastritis- und Ulkustherapie heiße Kataplasmen** die Durchblutung der Mukosa des Magens steigern. Mit Hilfe neuerer Untersuchungsmethoden konnte Demling (16) aber feststellen, daß die lokale Wärmeanwendung die Durchblutung der Verdauungsorgane nicht wesentlich verändert. Eine Steigerung der Durchblutung läßt sich jedoch durch Antrenyl und durch die intravenöse Gabe von Ichtophen erzielen.

Bei einer **Nachuntersuchung** von 742 Fällen, die 2—16 Jahre **nach der Magenresektion wegen eines Ulkus** klinisch kontrolliert worden waren, konnte Sarubin (17) verschiedene Beschwerden und Erkrankungen registrieren.

Sogenannte dyspeptische Beschwerden ließen einen engen Zusammenhang mit der zugeführten Nahrung erkennen: Fette, Milch und deren Produkte, süße Speisen wurden zumeist schlecht vertragen. Aufstoßen und Regurgitieren bestand in 152 Fällen, und Sodbrennen hatten fast 10% der Kranken. Die zweithäufigsten Beschwerden waren Durchfälle; sie waren meist sehr hartnäckig und teilweise mit einer Gastrojejunitis, einem hypoglykämischen Syndrom und einer Periviszeritis kombiniert.

Gar nicht so selten waren die hypoglykämischen Erscheinungen teils leichterer Art, teils mit ausgeprägtem klinischem Bild (Schwäche, Schweißausbruch, Schwindel, Heißhunger, großes Schlafbedürfnis). Gegen diese Beschwerden halfen rechtzeitige und öftere Aufnahme einer gemischten Nahrung bei Einschränkung der Kohlehydratmengen. Schmerzen wurden von einem Teil der Resezierten vor allem im epigastrischen Winkel angegeben, seltener unter dem rechten Rippenbogen oder im ganzen rechten Oberbauch. Die Schmerzen traten zum Teil unabhängig vom Essen auf, bei wenigen Fällen entstanden sie auch nach schwerer körperlicher Arbeit, 24 Patienten hatten Schmerzen nach Aufnahme von gröberen Speisen. Als Grund für den Schmerz ergab sich zweimal ein peptisches Ulkus an der Anastomose; 27mal eine chronische Entzündung der Magen-, Anastomosen- und Jejunumschleimhaut. Bei 12 Patienten war der Schmerz unter dem rechten Rippenbogen lokalisiert, 8 von diesen Kranken wurden wegen eines penetrierenden Ulcus duodeni relaparotomiert. Bei einzelnen Fällen wurde eine chronische Pankreatitis, Cholezystitis und eine chronische Enterokolitis beobachtet.

Zusammenfassend wurde festgestellt, daß auf Grund der Beschwerden und der Röntgensymptome bei 14,7% des Krankengutes Komplikationen nach der Resektion zu beobachten waren. Nach Relaparotomie steigt die Komplikation auf 19,4% der Fälle. Es wird empfohlen, daß Magenresezierte mindestens 3 Jahre nach der Operation in ambulanter Beobachtung bleiben, damit die Lebensanpassung und die Leistungsfähigkeit unter der Beratung des Arztes wiederhergestellt werden kann.

Da nicht alle erkannten **Magen-Karzinome** als operabel anzusehen sind, kommt Gütgemann (18) zu der Feststellung, daß von 100 Karzinom-Trägern nur noch 5% nach 5 Jahren am Leben sind. Für eine **frühzeitigere Sicherung der Diagnose** kommt neben der Probeentnahme von verdächtiger Schleimhaut mit dem Operations-Gastroskop (Benedikt [19]) die zytologische Untersuchung von Zellmaterial (Gastrozytogramm) in Frage, welches durch die Tupfsonde nach Henning und Witte (20) (1949), oder mit dem abrasive balloon nach Panico, Papanicolaou und Cooper (21) (1950) gewonnen wird.

Einen Beitrag zur Erklärung der sogenannten **reflektorischen Anazidität beim Magen-Karzinom** lieferte 1960 Lengenhager (22). Bekanntlich stellt sich bei vielen Magen-Karzinomen relativ rasch eine Anazidität ein, während andererseits, wenn auch seltener und auch noch in späteren Stadien, die Säureproduktion vorhanden sein kann. Bei dem Untersuchungsgut fanden sich anazide Magensaftwerte regelmäßig beim zerfallenden Karzinom, wogegen Szirrhus-Formen und nicht primär zerfallende Karzinome nicht zur Anazidität führten. Hieraus wird geschlossen, daß die dauernde Zufuhr von Tumorzellmaterial zu einer Erschöpfung der Verdauungsleistung des Magens und die eintretende Fäulnis des Tumoreiweißes zu einer toxischen Schädigung der Magenschleimhaut führt.

Dünn- und Dickdarm

Mit der Entwicklung der Saugprobe-Exzision wurde für die wissenschaftlich fundierte gastroenterologische Forschung eine neue Basis geschaffen. Besondere Beachtung findet in den letzten Jahren die **Histologie des Dünndarmes**, wobei mit Hilfe von Spezialsonden (Shiner [23], Henning, Zeitler und Neugebauer [24]) Schleimhautstückchen für die feingewebliche Untersuchung gewonnen werden.

Zum Unterschied von Cheli u. Mitarb. (25), die bei 126 Saugprobe-Exzisionen in einem Drittel der Fälle mit Oberbauchbeschwerden eine **Duodenitis** (meist Duodenitis superficialis) beobachten, sahen Henning, Zeitler, Heinkel und Elster (26) (im Gegensatz zur Morphologie des Magens und des Dickdarmes), daß chronische Entzündungsreaktionen am Dünndarm selten sind. Funktionsstörungen treten bei chronischen Krankheiten des Dünndarmes gegenüber den morphologischen Veränderungen stark in den Vordergrund. Was die Ursachen der chronischen Diarrhöen betrifft, so sind sie mannigfaltig und im Einzelfall öfters nicht zu ermitteln. Bei der bioptisch-morphologischen Kontrolle des unteren Dünndarmes ließ sich an Hand von 55 Untersuchungen ebenfalls aussagen, daß die histologisch sichtbare chronische Enteritis selten zu sein scheint.

Eine Gruppe von intestinalen Resorptionsstörungen wird unter dem Begriff **„resorptives Mangelsyndrom"** (Malabsorptionssyndrom, Spruesyndrom) zusammengefaßt, wobei die gestörte Resorption von Fett ein empfindlicher Indikator für dieses Syndrom darstellt.

Die Aufnahme der Fette durch den Darm unterscheidet sich dadurch von der Resorption der anderen Grundnährstoffe, daß Fette und die entsprechenden Spaltprodukte (Fettsäuren, Partialglyzeride, Glyzerin) bis auf das Glyzerin nicht wasserlöslich sind. Die verschiedenen Studien, Aussagen über die quantitative Fettresorption zu machen, haben ergeben, daß die Fette im Magen-Darm-Kanal nur teilweise gespalten werden und daß zur Aufnahme die Ausbildung einer feinen Emulsion notwendig ist.

Wahrscheinlich helfen Gallensäuren, Cholesterin mit, die Fettsäuren durch die Darmwand zu schleusen; ob Lipoproteide an diesem Vorgang mitbeteiligt sind, ist noch nicht erwiesen. In der Regel werden Fette mit niedrigem Schmelzpunkt besser resorbiert als solche mit höherem. Sind organische Veränderungen an der Darmschleimhaut wie z. B. bei der Sprue, Zöliakie vorhanden, verringert sich die Fettausnutzung. Dies ist desgleichen beim Fehlen von Pankreassekret der Fall (Holasek [27]).

Über den **relativen diagnostischen Wert von Resorptionsbestimmungen mit Radiojod-markiertem Triolein im Blut und Harn** berichteten Mohamed und Hume (28). Trotz Einhaltung von Standardbedingungen, nämlich einer genormten Testmahlzeit, Blockierung der Schilddrüse mit *Lugol*scher Lösung, war es in einer Reihe von Fällen nicht möglich, an Hand der Blut- und Harnuntersuchungen Patienten mit einer Steatorrhoe von den normalen zu unterscheiden. Im Gegensatz dazu konnten bei der Stuhluntersuchung die Patienten mit Resorptionsstörung von jenen mit normaler Resorption abgegrenzt werden. Alle identifizierten Patienten mit Resorptionsstörungen schieden mehr als 4% der Testdosis mit dem Stuhl aus.

Zusammenfassend stellen die Autoren fest, daß bei Resorptionsuntersuchung mit Radiojod-markiertem Triolein der Stuhltest die verläßlichsten Ergebnisse zeigt, eine niedrige Blutaktivität auf eine Steatorrhoe hinweist, eine normale Blutaktivität eine solche jedoch nicht ausschließt. Die Bestimmung der Radioaktivität im Harn liefert keine brauchbaren Resultate.

Eine günstige **Resorption von Jod^{131}-markierter Ölsäure** bei schlechter Aufnahme von markiertem Triolein läßt auf einen

Lipasemangel schließen. Die Unterscheidung einer Pankreasinsuffizienz von der gestörten Fettresorption soll mit Hilfe dieser Methode möglich sein (29, 30).

In den letzten Jahren gestatteten es ebenfalls die Isotopenmethoden, den Eiweißstoffwechsel bei Patienten mit einer **„idiopathischen Hypoproteinämie“** zu untersuchen. Unter dieser Bezeichnung versteht man ein Krankheitsbild, das durch eine starke Verminderung der Plasmaeiweißkörper und durch Ödeme gekennzeichnet ist. Bei diesen Kranken fehlen die Symptome einer Nieren- oder Leberkrankheit. Weiterhin läßt sich auch eine Mangelernährung nicht feststellen. Die **Möglichkeit eines stärkeren Eiweißverlustes ins Körperinnere** wurde bereits 1935 erstmals von Cope und Goadby (31) diskutiert. Später konnten dann Citrin u. Mitarb. (32) bei einem Fall von hypertrophischer Gastritis, der mit Hypoproteinämie und Ödemen verbunden war, an Hand von Studien mit radioaktivem Albumin, den Albuminverlust in den Magen hinein beweisen. Schließlich vermochte Gordon (33) den fermentativen Eiweißabbau im Verdauungskanal insofern hintanzuhalten, als er Jod^{131}-markiertes Kollidon in die Vene der Patienten injizierte; dasselbe wird bei Undichtigkeit der Magen-Darm-Schleimhaut für Plasmaalbumin ebenfalls in den Magen-Darm-Kanal ausgeschieden und die erhöhte Jod^{131}-Ausscheidung im Stuhl genau erkannt. Schwartz und Jarnum (34) konnten 1954 an 4 Patienten mit essentieller Hypoproteinämie die *Gordon*schen Versuche bestätigt finden. Gegenüber Normalpersonen sah man zum Teil eine neunfach vermehrte Ausscheidung des radioaktiven Kollidons im Stuhl. Es bleibt vorläufig unklar, ob der ideopathischen Hypoproteinämie eine besondere Form eines Schleimhautdefektes oder ein Kapillarschaden zugrunde liegt (Wigand 35). Ob vielleicht auch bei der Sprue ein solcher Eiweißverlust in den Darm und nicht nur eine schlechte Eiweißresorption vorkommt, wird diskutiert. Offen bleibt weiterhin die Frage, warum das in den Magen-Darm-Kanal sezernierte Eiweiß dem Körper nach fermentativer Aufspaltung nicht wieder zugute kommt. Wahrscheinlich kann die Leber diesen zusätzlichen Aminosäurenstoffwechsel nicht voll bewältigen.

Über die **Behandlung der Verdauungsinsuffizienz** verschiedener Genese berichtete Ohligschlaeger (36). An Hand eines ausgesuchten Patientengutes wurde die Wirkung eines Enzympräparates (Trizymal®) an 42 Fällen überprüft. Bei allen Patienten, die wegen einer Anazidität mit Trizymal behandelt worden waren, fand man vor der Therapie eine pathologische Anhäufung von Eiweißkörpern im Magensaft. Nach der Behandlung kam es zu einem Abfall des Gesamteiweißes im Magen bei einem gleichzeitigen Anstieg der Glukoproteidfraktionen. Die stark eingeschränkte Verdauungsleistung bei Patienten mit gastrogenen Durchfällen und Patienten mit Magenresektion wurde unter der Fermentgabe rasch gebessert. Die Durchfälle verschwanden, und eine Gewichtszunahme war zu verzeichnen. Bei Patienten, die wegen akuter oder chronischer Pankreasaffektionen in die Serie mit einbezogen worden waren, ließ sich eine gute Kompensation der zu Beginn fehlenden Fermentabsonderung erkennen, die sich in einer Normalisierung der Stuhlkonsistenz und einer deutlich besseren Nahrungsausnutzung (mikroskopische Untersuchung des Stuhls auf unverdaute Speisen) äußerte. Auch bei Leber- und Gallenkranken wurde das Medikament neben der Standardtherapie verabfolgt und vorhandene Verdauungsbeschwerden beseitigt.

Bei welchen Krankheiten des Magen-Darm-Kanals erscheint ein frühzeitiges chirurgisches Vorgehen angezeigt, da man mit einer malignen Entartung rechnen muß? Diese Frage wird von Reifferscheidt und Schreiber (37) folgendermaßen beantwortet: Generell wird heute die Möglichkeit einer malignen Entartung eines chronischen kallösen Magengeschwürs anerkannt. Histologisch gesicherte Entartungen treten in 4,5 bis 3,6% der Fälle auf. Diese Tatsache läßt jedoch die präventive Magenresektion noch nicht gerechtfertigt erscheinen. Praktisch ist es aber wohl so, daß diese Patienten wegen der schlechten Heilungstendenz des kallösen Geschwürs doch der chirurgischen Behandlung in der Regel zugeleitet werden müssen.

Nur wenn eine hyperplastische Gastritis polypöse Formenausmaße annimmt und die konservative Behandlung keine Besserung ergibt, sollte eine Operation erfolgen. Bei Perniziosakranken werden Magenkarzinome etwa dreimal häufiger beobachtet als bei Patienten ohne die *Biermer*sche Krankheit. Eine regelmäßige Überwachung der Patienten scheint jedoch einer prophylaktischen Magenresektion überlegen. Es ist bekannt, daß jeder sechste Magenpolyp maligne entartet. Breitbasig aufsitzende Polypen mit großem Querschnitt, die auch klinisch faßbare Störungen nach sich ziehen, sollten entfernt werden. Die durchschnittliche Entartungstendenz aller übrigen gutartigen Magentumoren beträgt etwa 10%. Zumeist bedingt hierbei die klinische Symptomatik eine frühzeitige Entfernung. Tumoren an der Papilla *Vateri* sind häufig Malignome, so daß es ratsam erscheint, jeden auch noch so benigne erscheinenden Prozeß einer histologischen Untersuchung zu unterziehen.

Abzulehnen ist jedoch allgemein eine prophylaktische Cholezystektomie als präventive Maßnahme (nur bei 1,4% von Gallensteinträgern werden Gallenblasen-Karzinome angetroffen; die durchschnittliche Sterblichkeit bei Cholezystektomie ist mit 3—4% zu veranschlagen).

Gutartige Tumoren rufen am Dünndarm schon frühzeitig eine Passagebehinderung hervor, die operativ beseitigt werden muß. Präventive Eingriffe spielen hierbei keine Rolle. Neben dem Magen-Karzinom stellt das Kolon-Rektum-Karzinom das häufigste Neoplasma am Magen-Darm-Trakt dar. Da Polypen in 3,4% der Fälle entarten, sollte man einzelne am besten bei der Rektoskopie abtragen, bei hochsitzenden Polypen, besonders wenn eine Entartung anzunehmen ist, sollte eine Segmentresektion oder die Kolektomie erfolgen. Besonders karzinomgefährdet sind Patienten mit einer chronischen Kolitis — maligne Entartung bei Kranken mit einer 15j. Anamnese findet sich in 25% der Fälle —. Die Operationsmortalität bei Kolektomie ist mit rund 7% zu veranschlagen, d. h., praktisch werden 7 Patienten bei 100 prophylaktischen Kolektomien verloren. Bis zu 25 würden aber vor einer Karzinomentwicklung bewahrt werden können!

Inwieweit mit Hilfe der **Saugprobe-Exzision am Rektum** ein Beitrag zum Problem der Präkanzerose geliefert werden kann, muß größeren Untersuchungsserien vorbehalten bleiben. Dagegen eignet sich diese Methode ausgezeichnet für die Beurteilung entzündlicher Prozesse. Mit Hilfe dieses neuen Verfahrens wurden von der Arbeitsgruppe Henning, Heinkel, Elster, Landgraf (38) bei 425 Patienten 576 Gewebeproben untersucht. Es handelt sich dabei um ein ungefährliches Verfahren, Blutungen können durch die rektoskopische Kontrolle erkannt und gestillt werden. Die bioptisch gewonnene Gewebeprobe soll vom Deckepithel bis zur Muscularis mucosae reichen; die kleinen Gewebepartikel (2,5 bis 3 mm breit, 1 bis 1,5 mm tief) werden nach Formalinfixierung in Stufenschnitten aufgearbeitet. Mit Hilfe der Saugprobe-Exzision aus dem Rektum ist es möglich, den Verlauf einer Colitis ulcerosa zu kontrollieren, den Therapieerfolg zu beurteilen und den Übergang in die chronische Entzündung frühzeitig zu erkennen. Das häufige Vorkommen von Lymphfollikeln bei der Kolitis (36%) darf dabei jedoch nicht als Entzündungssymptom gewertet werden, da bei 32,5% der Fälle mit normaler Rektumschleimhaut ebenfalls Lymphfollikel vorhanden sind. Liefooghe, Standaert und Vandenbrouke (39) berichten über die Veränderung der **Bluteiweißkörper bei Colitis ulcerosa**. Bei 18 Fällen, die weder mit Steroiden, Transfusionen oder operativ behandelt worden waren, fanden die Autoren häufig eine Verminderung des Gesamt-Eiweißes im Serum. Elektrophoretisch konnte eine Hypalbuminämie, eine Verminderung der γ-Globuline sowie eine Vermehrung der α_1- und α_2-Globuline gesehen werden. Die klinisch schwersten Fälle zeigten die am meisten ausgeprägten Veränderungen. Nach Kolektomie oder Ileostomie trat neben der Besserung des Gesamtzustandes auch eine Normalisierungstendenz der Bluteiweißkörper ein, während die Anwendung von Steroiden eine viel geringere Wirkung auf die elektrophoretisch nachgewiesene Veränderung zeigte.

Leber

1960 referierte Kalk (40) in Mergentheim über die Geschichte und **Häufigkeit der Leberkrankheiten.** Die Zahl der Leberkranken hat durch die Verbreitung der Hepatitis seit 1930 beachtlich zuge-

nommen. Man schätzt allgemein, daß während des letzten Krieges etwa 5 Millionen Erkrankungen an Hepatitis vorgekommen sind. Nach dem Kriege waren es noch mehr. Für 1956 werden in der Bundesrepublik Deutschland über 100 000 Fälle an neuen Lebererkrankungen aufgeführt. Ungefähr bei 10% der Hepatitis-Erkrankungen ist mit Spätschäden zu rechnen, davon ein beachtlicher Teil in Form von Leberzirrhosen (Wildhirt [41]).

Das direkt reagierende **Bilirubin** stellt eine Konjugation zwischen dem indirekten Bilirubin und Glukoronsäure dar = konjugiertes Bilirubin. Die Bindung an Glukuronsäure bewirkt die Wasserlöslichkeit des direkt reagierenden Bilirubins. Bekanntlich besteht das konjugierte Bilirubin aus einem Gemisch von Bilirubin-monoglukuronid und -diglukuronid. Darüber hinaus spielt vermutlich auch noch eine Mischung von Sulfat- und Glukuronidbindung eine Rolle. Das chemische Verhalten der Bilirubin-Glukuronide erweist sich als unterschiedlich, nämlich, daß ein gewisser Anteil des Monoglukuronids in der indirekt reagierenden Reaktion mit erscheint, was z. B. bei Hepatitis, wo die Monoglukuronid-Fraktion recht hoch ist, zu Fehldeutungen führen kann. Eberlein (42) hat aus diesem Grunde vorgeschlagen, alle 3 Anteile getrennt zu bestimmen. Durch die unterschiedliche Löslichkeit der verschiedenen Bilirubin-Glukuronide in Butanol und Aethylazetat gelingt eine Trennung. Die Bestimmung erfolgt photometrisch. Während bei der Hepatitis hauptsächlich Monoglukuronide vorliegen, findet man z. B. bei Gallengangsatresien bei Neugeborenen den größten Teil des Serum-Bilirubins in Form der Diglukuronide vor.

Für die **Frühdiagnose und die Verlaufsbeobachtung bei Leberzellschädigungen** hat sich in den letzten Jahren die Bestimmung der **Fermentaktivität im Serum** bewährt.

Die Serum-Glutaminsäure-Brenztraubensäure-Transaminase (SGBT) findet man bei Hepatitis in der Regel deutlich erhöht (Morrison u. Ma. [43]). Eine hohe Spezifität bei Lebererkrankungen hat auch das Ergebnis der Bestimmung von Sorbit-Dehydrogenase im Serum (SDH) (Gerlach [44], Schön u. Wüst [45]). Hohe Aktivität der Serum-Leucin-amino-peptidase (SLAP) bei normalen oder gering erhöhten Transaminasen soll nach Göggel, Creutzfeldt und Murucas (46) beweisend für eine Cholostase sein. Wenn auch bei der akuten Pankreatitis gewisse Rückschlüsse aus der Aktivität der SLAP möglich sind, so ist dieses Ferment entgegen der Ansicht von Goldbarg und Rutenburg (47) nicht für die selektive Pankreasdiagnostik geeignet. Wegen der hochgradigen Empfindlichkeit bei extra- und intrahepatisch verursachter Cholostase sollte diese Fermentbestimmung (SLAP) in das sogenannte Enzymmuster (Aldolase, Transaminase, Dehydrogenase, Phosphatase usw.) mit eingebaut werden (46).

Um ein möglichst großes, hinsichtlich Schwere der Krankheit sowie Alter und Geschlecht gleichartig zusammengesetztes Krankengut zu erhalten, wurden in einer Gemeinschaftsarbeit von 10 deutschen Kliniken 404 Patienten mit akuter **Virushepatitis nach einheitlichen Richtlinien behandelt.** Neben der üblichen Standard-Therapie (Bettruhe, Diät, Vitamine, Leibwickel) erhielten 262 Kranke in verschiedenen Gruppen lipotrope Substanzen, Prednison, BAL, Vitamin B_{12} und Thioctsäure. Dabei wurde festgestellt (Kühn u. Baur [48]), daß keines der genannten Heilmittel die Dauer des Krankheitsverlaufes oder den Krankenhausaufenthalt abkürzt. Ein rascher Abfall des Serum-Bilirubins in den ersten 2 Behandlungswochen wurde unter der Prednison-Therapie gesehen, jedoch dauerte es bei diesen Fällen länger, bis die Leberfunktionsproben, insbesondere die Serumlabilitätsteste, sich normalisierten, so daß der Aufenthalt im Krankenhaus gegenüber den Kontrollgruppen bei diesen Patienten auch nicht verkürzt wurde. Es konnte auf Grund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse auch nicht die Frage entschieden werden, ob Prednison die Gefahr eines malignen Verlaufes oder die Entwicklung der chronischen Entzündung verhindert.

Auch bei chronischen Leberkrankheiten mit Aszites scheint die von Carbone und Matthews (49) in einigen Fällen beobachtete **diuretische Wirkung von Prednison** weniger auf einer Besserung der Leberfunktion als auf einer Beeinflussung der Nierenleistung zu beruhen.

Als allgemeine Faustregel gilt, daß 80% aller Fälle mit klinisch in Erscheinung tretendem **Pfortaderhochdruck** auf einer Leberzirrhose beruhen (intrahepatischer Block). Die prähepatische Gefäßobstruktion kann angeboren, durch einen entzündlichen oder malignen Prozeß oder durch Thrombosen hervorgerufen sein. Beim posthepatischen Block sind die Venae hepaticae (*Budd-Chiari*-Syndrom) oder die Vena cava inferior (z. B. Pericarditis constrictiva) obturiert. Klinisch bestehen zwei Hauptsymptome:

a) Blutung aus Ösophagus- und Magenvarizen.

b) der Milztumor.

Die Prognose richtet sich nach der Mortalität auf Grund der Ösophagusvarizen, die in 15—49% (Candaele, de Rom, van de Velde [50]) bei portaler Hypertension vorkommen. Nach Mitteilung dieser Autoren sterben 25% der Patienten an der ersten Blutung, 25% bei Blutungsrezidiv innerhalb eines Jahres und 25% überleben kaum 2 Jahre.

Bei den portalen Zirrhosen können sich eindeutige **Vorteile der Kurzschluß-(Shunt-)Operation** allerdings nur dann auswirken, wenn nach Feststellung einer Zirrhose nach Ösophagusvarizen gesucht wird und nach deren Feststellung, noch vor Auftreten der ersten Blutung, eine Shuntoperation vorgenommen wird (Palmer [51]).

Eine **Förderung der hepatalen Durchblutung** erscheint bei Leberkranken deshalb von Wichtigkeit, weil hierdurch die regenerierenden Vorgänge in der Leber verbessert werden können.

Mit Hilfe einer flexiblen Wärmeleitsonde, die unter Sicht des bei der Laparoskopie an Stelle eines Gewebszylinders in einen Punktionskanal eingeführt wird, gelingt es, die Durchblutungsänderung in der Leber unter Anwendung verschiedener Medikamente direkt zu registrieren (Demling [52]). Unter zahlreichen geprüften Stoffen erwies sich vor allem die Adenosintriphosphorsäure (ATP) zuverlässig durchblutungssteigernd. Äußerlich applizierte heiße Wickel oder Eisbeutel am rechten Oberbauch wirken weder durchblutungsfördernd noch -vermindernd.

Eigentümliche Störungen bei Patienten mit Pfortaderhochdruck und auch bei Leuten mit geglückter Kurzschlußoperation, die mit großer Atmung, Bewußtseinstrübung, ja selbst mit tiefer Bewußtlosigkeit und einem charakteristischen Tremor der Hände (flapping-tremor) einhergehen, sind durch Einwirkung des Ammoniaks auf das Hirn zu erklären (unter physiologischen Bedingungen wird das aus dem Darm stammende Ammoniak in der Leber zu Harnstoff synthetisiert). Veränderungen der Hirnstromkurve sind zwar vorhanden, aber unspezifisch. Ein gewisser Zusammenhang zwischen den Veränderungen des EEG und der Höhe des Ammoniakspiegels scheint jedoch zu bestehen.

Ist das **Blut-Ammoniak im großen Körperkreislauf erhöht,** so sind 3 Faktoren ursächlich verantwortlich zu machen:

a) Leberinsuffizienz (hepatisches Koma),

b) portokavale Anastomose einschließlich des operativen Kurzschlusses,

c) starke Stickstoffzufuhr vom Dünndarm aus.

Wenn auch beim Leberkoma der Blut-Ammoniakspiegel erhöht ist, so ist für die Erkennung dieses Zustandes die klinische Untersuchung wesentlicher als die Laboratoriumsteste (neurologischer Befund, Leberfötor). Die Hypothese, daß ein über 135 γ pro ml erhöhter Blut-Ammoniakspiegel ein sicherer Weg zur Feststellung blutender Ösophagusvarizen sei, wird bestritten (Bordin [53]). Die Überprüfung von 12 Fällen mit gesicherten Ösophagusvarizen-Blutungen ergab, daß nur 3 dieser Kranken einen über 135 γ pro ml liegenden Ammoniakspiegel im Blut aufwiesen. Bei den übrigen Patienten wurde ein normaler, ja sogar ein Spiegel angetroffen, der unter der Norm lag. Sicherlich ist die NH_3-Bestimmung im Blut mit gewissen methodischen Fehlern behaftet; in der Differentialdiagnose einer Blutung aus dem oberen Magen-Darm-Trakt erbringt sie keine brauchbaren Resultate. Lediglich spricht ein erhöhter Wert für eine schwere Leberzellschädigung. Ob auch die parenterale Zufuhr von Eiweiß (Human-Albumin 25 g — 4 Stunden in der Dauertropf-Infusion gegeben) einen Anstieg des Blut-Ammoniaks nach sich zieht, untersuchten Scott und Joske (54). Trotz des beobachteten geringen Anstieges der NH_3-Werte bei Leberkranken erscheint den Verfassern die langsame intravenöse

Infusion von Human-Albumin als ein sicheres und doch ungefährliches Mittel, den kolloidosmotischen Druck bei Patienten mit ausgeprägter Hypalbuminämie zu erhöhen.

Welche Beziehungen zwischen Leberschädigung, Hypalbuminämie, portaler Hypertension und Elektrolytstoffwechsel bestehen, ist vorläufig noch unklar.

Der **bei Leberzirrhose auftretende Aszites** beruht im wesentlichen auf einer Störung des proximalen und distalen Tubulusapparates der Nieren, wobei einer Überproduktion und einem verminderten Abbau von Aldosteron eine entscheidende Rolle zukommt. (Aldosteron bewirkt eine vermehrte Natrium-Retention bei verstärkter Kaliumausscheidung.) Der Therapie des Aszites, welcher auf eine Medikation von Diuretika kaum oder nicht anspricht, steht seit einiger Zeit der Aldosteron-Antagonist-Spironolactone zur Verfügung (Spironolactone®, Boehringer, Mannheim). Bleibt unter Spironolactone die Diurese trotzdem ungenügend, so ist anzunehmen, daß in den proximalen Tubulusabschnitten der Niere zu viel Natrium rückresorbiert wird und in den distalen Tubuli (Wirkungsort des Spironolactons) zu wenig Natrium mehr vorliegt. Für Shaldon, Mc.Laren und Sherlock (55) war dies der Grund, Spironolactone mit den beiden Diuretika Chlorothiazid und Mannitol zu kombinieren. Bei 9 Leberkranken, die seit Monaten einen therapie-resistenten Aszites hatten und wiederholt punktiert werden mußten, gelang es 7mal, unter der kombinierten Therapie den Aszites völlig zur Ausschwemmung zu bringen. Die Kranken erhielten täglich 400 mg Spironolactone, 2 g Chlorothiazid und 200 g Mannitol in 10%iger Lösung als Dauertropfinfusion.

Die Erfahrung an 14 Fällen (Demling [56]) lehrt, daß Spironolactone allein schwächer als Hydrochlorothiazid wirkt; beide Präparate kombiniert, zeigten zum Teil eine um durchschnittlich 50% bessere Diurese sowie eine geringere Kaliumausscheidung als Hydrochlorothiazid für sich. Die derzeitig optimale Behandlung bei resistentem Aszites wird folgendermaßen angegeben: 7 Tage 4—5mal täglich 100 mg Spironolactone p. os, dazu, beginnend mit dem 5. Tage, täglich 75 mg Hydrochlorothiazid.

Gallenwege

Über **neue perorale Gallenkontrastmittel** berichtete Frik (57). Biloptin® und Orabilix® zeichnen sich gegenüber dem bisher von dem Autor als optimal bezeichneten Telepaque® durch bessere Verträglichkeit und angenehmere Darreichungsform aus. Insbesondere treten die bei den früheren Kontrastmitteln unvermeidbaren und den Patienten stark belästigenden Diarrhöen nicht mehr auf. Die diagnostischen Ergebnisse sind die gleichen wie bei den bisherigen peroralen trijodierten Gallen-Kontrastmitteln; eine orale Cholangiographie ist mit den neuen Mitteln ebenso wie mit den bisherigen möglich.

Die verzögerte Entleerung eines oral applizierten Gallen-Kontrastmittels ermöglicht den **Nachweis von Dyskinesien** der Gallenblase (Götze [58]). Eine Dyskinesie kann dann angenommen werden, wenn noch 36—60 Stunden nach Verabfolgung von Telepaque der Gallenblasenschatten röntgenologisch sichtbar ist. Daß die anhaltende Gallenblasenfüllung nicht auf einer Rückresorption des Kontrastmittels (auf enterohepatischem Weg) beruht, wird an Hand pharmakologischer Literatur diskutiert und ausgeschlossen.

Mannit und **Sorbit** lösen nach oraler Gabe einen Gallenblasenreflex aus (Seitz [59]). Wegen der günstigeren Wasserlöslichkeit und seiner stärkeren Wirkung ist jedoch Sorbit (6wertiger Zuckeralkohol) besser geeignet. Im Gegensatz zu einem Glukose-Fruktose-Gemisch konnte durch die intraduodenale Zufuhr von Sorbit eine beträchtliche Erhöhung des Gehaltes der sezernierten Galle an Gallensäuren gesehen werden (Rovati u. Reghini [60]).

Bei Resorptionsuntersuchungen mit Hilfe der Doppelballonsonde zeigte es sich, daß **Sorbit** wesentlich langsamer vom Dünndarm aufgenommen wird als Glukose und Fruktose (Mehnert u. Mitarb. [61]). Dadurch verweilen bei oraler Gabe größere Sorbitmengen viel länger im Darmlumen und können dann osmotisch aktiv werden. Mit dieser Feststellung stimmen eigene Beobachtungen bei einer Zahl von Patienten überein, daß eine bestimmte Menge von Sorbosan® (Sorbitpräparat der Fa. *Merck*, Darmstadt) laxierend wirkt.

Aus der Häufigkeit, mit der verschiedene **bakterielle Erreger bei Entzündungen der Gallenwege** auftreten, kann ein Anhalt für die beste Wirksamkeit eines oder mehrerer Chemotherapeutika (Sulfonamide und Antibiotika) gewonnen werden. Aus über 100 Gallenproben (C-Galle, Fistelgalle) isolierte Keime gehörten zum Hauptteil der Koligruppe an. Mischinfektionen von koliformen Bakterien und Enterokokken bzw. Staphylokokken waren in 18% bzw. 10% nachzuweisen. Seltener werden Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas pyocyanea und Proteus vulgaris als Entzündungserreger angetroffen (Gerner [62]). Auf Grund experimenteller Ergebnisse, die mit den verschiedenen Chemotherapeutika erzielt wurden, wird bei unbekannten Erregern von Gallenwegsinfektionen eine Kombinationsbehandlung zwischen einem gut gallengängigen Sulfonamid (z. B. Sulfuno®, Pallidin®) oder Tetracyclin und dem praktisch atoxischen Oleandomycin der Vorzug eingeräumt. Bei bekannten Erregern und bekannter Empfindlichkeit sollten jene Mittel angewendet werden, die in den Gallengängen angereichert werden (z. B. bestimmte Sulfonamide, Penicillin, Tetracyclin, Erythro- oder Oleandomycin).

Der Chemotherapie bleibt allerdings in der Regel ein Dauererfolg versagt, wenn ein mechanisches Abflußhindernis in den Gallengängen vorliegt.

Früher wurde angenommen, daß das **Karzinom der Gallenblase** eine seltene Krankheit sei. Statistisch läßt sich zeigen, daß in den USA jährlich über 6000 Menschen an dieser Krankheit sterben (Strauch [63]). Das Karzinom der Gallenblase gehört zu den Alters-Karzinomen. 90% aller Fälle werden jenseits des 50. Lebensjahres angetroffen. Ein ätiologischer Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und Gallenblasen-Karzinom ist unwahrscheinlich. Leider ist das erfolgreich zu operierende Gallenblasen-Karzinom oft symptomlos. Wenn dann Beschwerden auftreten, ist es meist inoperabel bzw. erfolglos operabel.

Pankreas

Bei der **Diagnostik von Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse** begnügt man sich im allgemeinen nicht allein mit der Registrierung spontan auftretender Fermententgleisungen. Es wird vielmehr versucht, die Sekretion des Pankreas mit bestimmten Stoffen zu stimulieren.

Bei chronischer Pankreatitis ist die relativ gute Erhaltung des Volumens des nach Sekretin abfließenden Saftes verknüpft mit der Unfähigkeit, ein Sekret mit hoher Bikarbonat-Konzentration und hohem Fermentgehalt zu produzieren. Der Sekretionsdefekt beim Pankreas-Karzinom soll von Sitz und Ausmaß der Verlegung des Pankreasganges abhängen. Der Wert des Sekretin-Testes für die Diagnose des Pankreaskopf-Karzinoms (stark vermindertes Gesamtvolumen, normale bis vermehrte Natriumbikarbonat-Konzentration, geringe Vermehrung der Gesamt-Enzyme) erscheint als erwiesen (Dreiling, Nieburgs u. Janowitz [64]). Dagegen ist der Wert für die Diagnose des Korpus- und Schwanz-Karzinomes umstritten. Wegen des begrenzten Wertes des Sekretin-Testes bedient man sich auch neuerdings der zytologischen Untersuchung des nach Sekretin gewonnenen Duodenalsaftes. Dadurch sollen nach obiger Mitteilung (64) die diagnostischen Lücken, die die Sekretinmethode offenläßt, erheblich verkleinert werden. Die Autoren konnten ausreichendes Material für die zytologische Untersuchung bei etwa 95% von 212 Kranken gewinnen. Falsche, d. h. positive zytologische Befunde wurden bei Kranken ohne nachweisbares Pankreas-Karzinom in 5,6% der Fälle erhoben. Kein einziger Fall von Pankreatitis soll von den Autoren als Karzinom deklariert worden sein.

Welche **Bedeutung dem inkompletten Pankreasgangverschluß bei der Entstehung der Pankreatitis** zukommt, konnten Hermann und Davis (65) bei Hundeversuchen beweisen. Partielle Obstruktionen und vorübergehende Gangverschlüsse unter gleichzeitiger Stimulierung der Drüse führen zu allen Stadien der Pankreatitis. Ein letaler Ausgang wurde bei einem über 4 Stunden anhaltenden Gangverschluß bei gleichzeitiger dreistündiger Sekretionsreizung gesehen. Die histologische Untersuchung ergab, daß

Gefäßschäden ätiologisch für die hämorrhagische Pankreatitis bedeutungsvoll sind.

Die **zystische Pankreas-Fibrose** wurde früher nur im Kindesalter beobachtet. Sie ist eine Erscheinung einer offenbar dominant vererbbaren Krankheit, der sogenannten Mukoviszidosis des Erwachsenen (Bohn u. Ma. [66]). In einem Großteil der Fälle ist die Mukoviszidosis auch bei weiteren Familienmitgliedern nachzuweisen. Neben der obligatorischen Pankreasinsuffizienz und erhöhten Chloridwerten im Körperschweiß sind schwere Beteiligungen der Atemorgane (Verlegung der Bronchien mit zähem Schleim, die zur Bronchitis, Bronchiektasen und konsekutiven Pneumonien führt) bemerkenswert. Eine ausgeprägte allergische Diathese (Asthma, Heuschnupfen) wurde bei diesen Patienten von Fisher, van Melre jun. und Winkenwerder (67) gefunden. Die Autoren plädieren neben der Pankreasferment-Substitution für die Anwendung von Vitamin A und für die Prophylaxe der pulmonalen und allergischen Manifestationen.

Eine kritische experimentelle Studie von Koch, Rick, Wittig und Rau (68) befaßt sich mit dem Wert des von Shwachman (69) eingeführten **Fingerbeeren-Testes** (Abschätzen des Chlor-Silber-Niederschlages auf einer Silbernitrat-Agarplatte nach Auflegen der Fingerbeere). Nur bei normal (negativ) ausfallendem Ergebnis hat dieser Test einen gewissen Wert. Mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 95% wird hierbei die Natrium-Chlorid-Bestimmung im Körperschweiß des Erwachsenen normal sein. Positiv (pathologisch) ausfallende Teste dagegen sind sowohl bei sehr niedrigen als auch sehr hohen NaCl-Konzentrationen im Körperschweiß zu beobachten und deshalb ohne diagnostischen Wert. Die verläßlichste Methode bleibt weiterhin die NaCl-Konzentrationsbestimmung im Schweiß; bei Mukoviszidosis-Kranken findet man die Natrium-Chlorid-Ausscheidung im Schweiß zwei- bis dreimal größer als bei Menschen, die nicht an dieser Krankheit leiden.

„Die **akute Pankreatitis** gehört nicht in die Hand des Chirurgen" (Nissen [70]). Nur wenn nach Erschöpfung aller differentialdiagnostischen Möglichkeiten weiter Unklarheit über die Art der Krankheit besteht, ist erst eine Laparotomie gerechtfertigt. Dabei sollte der Operateur vor jeder Berührung des Pankreas sich nach Möglichkeit hüten, weil sonst die Prognose leicht infaust wird. Für die oft verkannte akute Pankreatitis nach Cholezystektomie gilt ähnliches. Schon bei einer lege artis durchgeführten konservativen Therapie ist diese mit einer Sterblichkeitsquote von über 50% belastet. Die absolute Nahrungskarenz spielt die entscheidende Rolle für die **konservative Behandlung der akuten Pankreatitis** (Gülzow [71]). Die therapeutischen Maßnahmen, wie Infusionen zum Ausgleich des gestörten Elektrolytstoffwechsels sowie Herz- und Kreislaufmittel, werden sinnvoll ergänzt durch Antibiotika und Glukokortikoide. Die Antibiotika haben offenbar auch einen direkten Einfluß auf den Ablauf der Krankheit. In Tierversuchen konnte eine pankreasfermenthemmende Wirkung von Antibiotika nachgewiesen werden, die bei Tetracyclin signifikant höher ist als bei den anderen Antibiotika. Aus diesem Grunde wird empfohlen, bei der akuten Pankreatitis Tetracyclin zu verabfolgen. Glukokortikoide bleiben der ersten kritischen Phase vorbehalten, um den schweren Schockzustand besser zu beherrschen. Von einer länger dauernden Therapie ist jedoch abzusehen, da durch die Glukokortikoide Pankreasfermente aktiviert und Nekrosen ausgelöst werden können. Günstiges wird von Frey (72) und Bedacht (73) von der Anwendung des Kallikrein-Inaktivators **(Trasylol®)** bei der Pankreatitis berichtet. Diese Substanz hemmt die Wirkung des Trypsins und die Bildung des Bradykinins.

Auch von Forell (74) und Maurer (75) wird diese Therapie empfohlen. (1. Tag 50 000 E (25 000 E i.v., 25 000 E als Tropfinfusion); beim Abklingen der akuten Symptome 5000 bis 10 000 E täglich langsam i.v.).

Diabetes

Im allgemeinen läßt sich heute bei mehr als 30% der Zuckerkranken eine **familiäre diabetische Anlage** in der Aszendenz oder in der Seitenlinie nachweisen. Neben der Erbanlage sind mehr oder weniger starke Einflüsse zur Manifestation eines Diabetes notwendig (moderne Eß- und Lebensgewohnheiten, Übergewicht, Fettverzehr, Bewegungsarmut). Der von *Katsch* vertretenen Ansicht, daß die Zivilisation einen Schrittmacher des Diabetes mellitus darstellt, ist auf jeden Fall beizupflichten. Weiterhin können aber auch andere Faktoren (Schwangerschaft, Infektionen, endokrine Störungen) eine in der Latenz bestehende Zuckerkrankheit manifestieren.

Mit Hilfe des **Glukose-Toleranztestes** (perorale Gabe von 50 g Glukose in 1/4 Liter Wasser und anschließende Kontrolle des Verlaufes der Glykämie) gelingt die Entdeckung eines frischen oder leichten Diabetes, der sich diätetisch noch beherrschen läßt. Da sich bei einem Teil der Diabetiker-Patienten unter Gaben von Glukokortikoiden eine Toleranzverschlechterung feststellen läßt, schlagen japanische Autoren (Goto u. Ma. [76]) vor, 2 Stunden vor dem Glukosetrunk 10 mg **Prednisolon** zu verabreichen. Ein Vergleich der beiden Methoden (ohne und mit Kortikoid) ergibt, daß bei Gesunden die Glukosetoleranz praktisch gleich ist. Verwandte von Zuckerkranken zeigen in einem Drittel der Fälle eine diabetische Kurve. Von Kranken mit vorübergehender Glykosurie mit unbekannter Ursache konnten einige als Prädiabetiker erkannt werden. Es gelang mit Hilfe des Glukosetoleranztestes und Prednisolon die Feststellung eines Prädiabetes bei einzelnen Probanden, die auf den normalen Test keine typische Reaktion gezeigt hatten.

Bei einer perinatalen Gesamtsterblichkeit von 2,67% betrug die **Mortalität bei Kindern von Diabetikerinnen** 13,6% (Garnet [77]). Während bei gut eingestelltem Diabetes die Schwangerschaft vor der 36. Woche so gut wie nicht gefährdet ist, steigt die Gefahr des intrauterinen Fruchttodes später stark an.

Garnet (77) fand, daß die perinatale Sterblichkeit dann am geringsten ist, wenn die Gravidität zwischen der 36. und 38. Woche beendet wird. Schwangerschaftstoxikosen, Nierenerkrankungen sollten zu einer noch früheren Einleitung der Geburt der Anlaß sein. Die Behandlung der diabetischen Kinder erfordert allerdings dann die gleiche Sorgfalt wie die Aufzucht von Frühgeburten.

Die **Wirkung des Rauchens auf den Blutzuckerspiegel** wurde bisher unterschiedlich beurteilt. Da diese Frage immerhin für die Nüchternblutzuckerbestimmung bei gewohnheitsmäßig rauchenden Diabetikern von praktischem Interesse ist, wurden von Rehder und Roth (78) bei 24 stoffwechselgesunden Gewohnheitsrauchern im Alter von 26 bis 32 Jahren unter Grundumsatzbedingungen die Pressoramine und der Blutzucker vor und nach dem Rauchen von 2 Zigaretten bestimmt. Änderungen des Blutzuckerspiegels und des Pressoraminspiegels wurden dabei nicht festgestellt. Das Zigarettenrauchen scheidet somit als mögliche Fehlerquelle bei der fälschlichen Diagnose einer Hyperglykämie und damit eines Diabetes mellitus aus. Wahrscheinlich spielt die Dyslipämie beim Zustandekommen diabetischer Gefäßkomplikationen eine bedeutsame Rolle. Ihre Kompensierung gelingt in der Regel weitgehend durch die Behandlung mit Insulin. Bei 4 Kindern mit noch nicht anbehandeltem Diabetes mellitus gelang es, die signifikant erhöhten Werte für Triglyzeride, Phospholipide und Fettsäuren und für β-Lipoprotein-Lipide durch eine Insulinbehandlung innerhalb von 2 Tagen auf normale Serumkonzentrationen zurückzuführen (Salt u. Ma. [79]). Für die Normalisierung des Blutfettgehaltes erscheint danach die Insulinbehandlung beim Diabetes wohl eine unbedingte Voraussetzung zu sein.

Es gibt Zuckerarten, die gleich oder ähnlich wie die Glukose im Organismus utilisiert werden können, aber beim Umbau und der Verwertung nicht völlig auf Insulin angewiesen sind. Hierzu zählt die **Fruktose,** deren Verabfolgung an Diabetikern schon 1874 empfohlen wurde (Külz [80]).

Die Hauptquelle der Fruktose in der Nahrung stellt die Saccharose dar (werden beispielsweise 100 g gewöhnlicher Verbrauchszucker pro Tag eingenommen, so entspricht dies einer Menge von 50 g Fruktose). Im Stoffwechsel der Fruktose nimmt die Leber eine zentrale Stellung ein. Sie ist das Organ mit dem größten Fruktoseumsatz. Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß die linksdrehende Fruktose viel rascher zu der Stufe der C_3-Körper ab-

gebaut wird als die Glukose (Leuthardt u. Stuhlfauth [81]). Sie wird durch die Fruktokinase in Fruktose-1-Phosphat und sehr schnell durch die Phosphofruktaldolase in der Leber zu Phosphodihydroxyazeton übergeführt. Dabei ensteht noch D-Glyzerinaldehyd, der über D-Glyzerinsäure unter Einfluß der Glyzerinsäurekinase zu der 2-Phophoglyzerinsäure umgewandelt wird. Dies bedeutet wiederum, daß nach Auffassung von Lamprecht (82) über die Wirkung von Insulin, die Fruktose teilweise insulinunabhängig verwertet wird. Andere Autoren (Colowick u. Gen. [83]) plädieren sogar für eine gänzlich unabhängige Verwertung dieses Zuckers. Da überschüssige Fruktose, die die Leber nicht verarbeiten kann, in Glukose umgewandelt wird, untersuchten Mehnert, Stuhlfauth, Mehnert, Wiener, Höfelmayer (84), welche Mengen Fruktose an Altersdiabetikern mit stabiler Stoffwechsellage gegeben werden können, ohne deren Stoffwechsel zu verschlechtern. Mengen bis zu 60—80 g Fruktose, gleichmäßig über den Tag verteilt, führen in der Regel nicht dazu, daß aus Fruktose Glukose gebildet wird, d. h., daß der Eigenbedarf der Leber in der Zeiteinheit nicht überschritten wird.

In den letzten Jahren wurde die Therapie der Zuckerkrankheit durch die blutzuckersenkenden **Sulfonylharnstoffe** wesentlich bereichert (Franke, Bertram, Bänder, Achelis u. a. [85, 86, 87, 88]). Die Erfahrung hat gezeigt, daß etwa $^1/_3$ aller Diabetiker oral einzustellen ist. $^1/_3$ benötigt Insulin und bei $^1/_3$ kann diätetisch die Stoffwechselstörung ausgeglichen werden.

Patienten vom sthenischen Habitus und adipösem Konstitutionstyp, bei welchen der Diabetes nach dem 35. Lebensjahr auftritt und deren Insulinbedarf nicht über 32 E/Tag liegt, lassen sich mit Sulfonylharnstoffen gut einstellen (Bertram). Der jugendliche Diabetes dagegen läßt sich oral allein nicht behandeln. Carbutamid (Invenol®, Nadisan®) ist ein Sulfonamid, Tolbutamid (Rastinon®, Artosin®) hat durch Ersatz der NH_2-Gruppe durch CH_3 seinen Sulfonamidcharakter verloren. Der Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe beruht wahrscheinlich auf einer Mobilisierung des endogenen Insulins in den β-Zellen des Pankreas. In der Leber tritt eine Normalisierung der Glykogenolyse ein, der Glykogengehalt der Leberzelle nimmt wieder zu.

Im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen senkt **n-Butylbiguanid** (Silubin®) den Blutzucker bei allen Diabetesformen, jedoch nicht beim Gesunden. Die organschädigende, insbesondere lebertoxische Wirkung, wie sie von den früher verwendeten Guanidinverbindungen (Synthalin A, Synthalin B) bekannt ist, wird bei der neuen Substanz so gut wie nicht beobachtet (Beringer u. Thaler [89]). Unverträglichkeitserscheinungen, die nach Überdosierung in Form von Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen auftreten können, sind in der Regel nur nach Überdosierung oder besonderer individueller Empfindlichkeit zu beobachten.

Die Biguanide wirken auf eine noch ungeklärte Weise beim Tier und beim Menschen blutzuckersenkend. Man weiß, daß dieser blutzuckersenkende Effekt unabhängig von einem funktionsfähigen Pankreas ist (Nielsen u. Ma. [90]). Über die Effekte bei der alloxondiabetischen Ratte liegen keine übereinstimmenden Ergebnisse vor (Söling, Ungar u. a. [91, 92]). Ob die Blutzuckersenkung auf einer gesteigerten anaeroben Glykolyse beruht, ist noch nicht sicher entschieden (Mehnert [93]).

Hat ein diabetischer Organismus kein oder zu wenig endogenes oder zugeführtes Insulin zur Verfügung, so ist eine Biguanidtherapie deswegen nicht erfolgreich, weil die zur Blutzuckersenkung erforderlichen sehr hohen Dosen zu Nebenerscheinungen von seiten des Verdauungstraktes führen können.

Klinisch erwies sich die Biguanidtherapie bei gleichzeitiger Gabe von Insulin bei schwer einzustellenden labilen Diabetikern von Nutzen (Steigerwaldt [94], Mehnert u. Krall [95]). Nach den bisherigen Erfahrungen können Biguanide allein oder in Verbindung mit Tolbutamid bzw. Carbutamid bei Primär- oder Spätversagern der Sulfonylharnstoff-Therapie erfolgreich eingesetzt werden. Es besteht allerdings keine Veranlassung, Patienten, die mit den bisher gebräuchlichen Antidiabetika optimal eingestellt sind, einer Biguanidtherapie zuzuführen.

Gicht

Colchicin entfaltet **bei akuten Attacken der Gicht** oft eine ausgezeichnete Wirkung. Der Wirkungsmechanismus ist jedoch unklar. Im Irgapyrin und Butazolidin (Phenylbutazon) stehen Präparate zur Verfügung, die in der Schnelligkeit des Wirkungseintritts dem Colchicin durchaus ebenbürtig sind. Wegen einer Reihe von Nebenwirkungen kommen diese Präparate für eine längere Behandlung nicht in Frage (Zöllner [96]). Eine derartige **Dauertherapie** ist aber **bei der chronischen Gicht** oder als Prophylaxe zur Verhinderung eines Anfalls im schmerzfreien Intervallstadium angezeigt.

Seit mehreren Jahren wird im Ausland Probenecid (Benemid), ein Tubulusblocker, angewendet, der die Rückresorption der Harnsäure in den Tubuli verhindert, die Harnsäureausscheidung steigert und konsekutiv zu einer Senkung des Harnsäurespiegels im Serum führt. Bei einer großen Zahl von Patienten gelang es nach den Mitteilungen von Bartels (97) mit diesem Stoff (0,5 g—3 g/die), den Harnsäurespiegel im Serum zu normalisieren, Attacken zu verhindern und Gelenkveränderungen zu bessern. Nebenwirkungen wurden nur bei einigen wenigen Allergiefällen beobachtet. Auch bei geringgradiger Niereninsuffizienz, die auf Grund bioptischer Untersuchungen bei Gichtkranken in erster Linie auf eine unspezifische Nephrosklerose zurückzuführen sind (Louyot u. Ma. [98]), ist das Mittel wirksam. Unter Umständen muß dann aber höher dosiert werden. Bei fortgeschrittenen Fällen versagt Probenecid.

Sulfinpyrazon (Anturan) ist ein chemischer Verwandter von Butazolidin. Es weist jedoch weder eine antirheumatische noch eine salzretinierende Wirkung auf. Bei ausreichender Dosierung (800 mg/die) wird die Harnsäureausscheidung signifikant gesteigert, und auch Tophi bilden sich schnell zurück. Bei gestörter Nierenfunktion soll das Mittel stärker wirken als Benemid. Die geringe Erfolgsquote, wie sie bei 120 Patienten registriert wurde (Bartels [97]), ist wohl auf eine zu niedrige Dosierung zurückzuführen gewesen. Öftere kleine Dosen erweisen sich als wirksamer als eine einzige hohe Dosis. In wenigen Fällen können gastrointestinale Nebenerscheinungen (z. B. Ulkusbildung) auftreten.

Zoxazolamine (Flexin) steht amerikanischen Ärzten seit 1958 zur Verfügung. In Dosen bis zu 125 mg läßt sich die Harnsäureausscheidung deutlich steigern, wobei gleichzeitig auch ein Abfall des Harnsäurespiegels im Serum zu beobachten ist. Bei einer Gabe von 250 mg wird dieser Effekt intensiver, so daß es zu einer Kristallurie kommen kann.

Sulfinpyrazon (Anturan) und Probenecid (Benemid) zusammen verabfolgt, wiesen eine additive Wirkung auf, auch bei der Kombination dieser beiden urikosurischen Medikamente mit Flexin wird eine Addition beobachtet (Seegmiller u. Grayzel [99]), dagegen ist bei der Kombination von Natriumsalicylicum mit einem der neuen Präparate ein Antagonismus zu erkennen.

Schrifttum: 1. Stoecker, N. u. Timme, K. U.: Ärztl. Wschr., 15 (1960), S. 148. — 2. Sanders, L. C. u. Farrar, T.: Amer. J. Gastroent., 33 (1960), S. 38. — 3. Kohaus, J. u. Schürmeyer, H.: Med. Klin. (1959), S. 1018. — 4. Sengstaken, R. W. u. Blakemore, A. H.: Ann. Surg. (1950), S. 781. — 5. Clark, J. A.: J. Physiol., 66 (1928), S. 274. — 6. Shaldon, S. u. Sherlock, S.: Lancet (1960/II), S. 222. — 7. Schwartz, S. E., Bales, H. W., Emerson, G. L. u. Mahoney, E. B.: Surgery, 45 (1959), S. 72. — 8. Diller, W. F.: Therapiewoche, 10 (1960), S. 439. — 9. Henning, N., Heinkel, K. u. Frik, W.: Dtsch. med. Wschr. (1960), S. 873. — 10. Henning, N., Heinkel, K. u. Elster, K.: Klin. Wschr. (1954), S. 1088. — 11. Heinkel, K.: Gastroenterologia, 92 (1959), S. 322. — 12. Waldmann, K. u. Findor, J. A.: Med. Klin. (1960), S. 1190. — 13. Haynes, W. F. jr. u. Pittmann, F. E.: Gastroenterology, 38 (1960), S. 690. — 14. Goffrini, P., Rastelli, G. C., Magnani, L. u. Giovannelli, G.: Minerva med. (Torino), 50 (1959), S. 3865. — 15. Doll, R., Swynnerton, B. F. u. Newell, A. C.: Gut, 1 (1960), S. 31. — 16. Demling, L.: Verh. dtsch. Ges. Verdau.- u. Stoffwechselkr., Gastroenterologia, Suppl. ad Vol., 90 (1958), S. 52. — 17. Sarubin, S. A.: Klin. Med. (Moskau), 37 (1959), S. 26. — 18. Gütgemann, A.: Med. Klin., 51 (1956), S. 503. — 19. Benedikt, E. B.: Gastroenterology, 11 (1948), S. 281. — 20. Henning, N. u. Witte, S.: Atlas der gastroenterologischen Cytodiagnostik. Stuttgart (1957). — 21. Panico, F. G., Papanicolaou, G. N. u. Cooper, W. H.: zit. Schade, R. O. K.: Gastric Cytology, London (1960), S. 10. — 22. Lenggenhager, K.: Münch. med. Wschr., 102 (1960), S. 781. — 23. Shiner, M.: Gastroenterology, 33 (1957), S. 64. — 24. Henning, N., Zeitler, G. u. Neugebauer, I.: Dtsch. med. Wschr., 101 (1959), S. 1961. — 25. Cheli, R., Dodero, M. u. Celle, G.: Acta gastroent. belg., 23 (1960), S. 117. — 26. Henning, N., Zeitler, G., Heinkel, K. u. Elster, K.: Bibl. gastroent., 2 (1960), S. 117. — 27. Holasek, A.: Symp. Klin. Biol. d. Fette, Erlangen, 9. 7. 1960. — 28. Mohamed, S. D. u. Hume, R.: J. clin. Path.,

12 (1959), S. 535. — 29. Reemtsma, J., Malm, J. R. u. Barker, H. G.: Surgery, 42 (1957), S. 22. — 30. Kaplan, E., Edidin, B. D., Fruin, R. C. u. Baker, L. A.: Gastroenterology, 34 (1958), S. 901. — 31. Cope, C. L. u. Goadby, H. K.: Lancet (1935/I), S. 1038. — 32. Citrin, Y., Sterling, K. u. Halsted, J. A.: New Engl. J. Med. (1957), S. 906. — 33. Gordon, R. S.: J. Polym. Sci., 31 (1958), S. 191. — 34. Schwartz, M. u. Jarnum, S.: Lancet (1959/I), S. 327. — 35. Wigand, H.: Dtsch. med. Wschr., 85 (1960), S. 1605. — 36. Ohligschlaeger, E.: Ther. d. Gegenw., 98 (1959), S. 131. — 37. Reifferscheidt, M. u. Schreiber, H. W.: Dtsch. med. Wschr., 85 (1960), S. 668. — 38. Henning, N., Heinkel, K., Elster, K. u. Landgraf, J.: Klin. Wschr., 38 (1960), S. 578. — 39. Liefooghe, G., Standaert, L. u. Vandenbrouke, J.: Acta gastroent. belg. (1959), S. 555. — 40. Kalk, H.: Vortrag, geh. Stoffwechseltagung Bad Mergentheim, 22. Okt. 1960. — 41. Wildhirt, E.: Vortrag geh. Stoffwechseltagung Bad Mergentheim, 22. Okt. 1960. — 42. Eberlein, W. R.: Pediat., 25 (1960), S. 878. — 43. Morrison, L. M., Inouye, M., Rosenthal, M. u. Stevens, M. R.: Amer. J. Gastroent., 32 (1959), S. 467. — 44. Gerlach, U.: Klin. Wschr. (1957), S. 93 u. S. 1144. — 45. Schön, H. u. Wüst, H.: Klin. Wschr., 38 (1960), S. 497. — 46. Göggel, K. H., Creutzfeld, W. u. Murucas, J.: Dtsch. med. Wschr., 85 (1960), S. 1808. — 47. Goldbarg, J. A. u. Rutenburg, A. M.: Cancer, 11 (1958), S. 283. — 48. Kühn, H. A. u. Baur, H.: Dtsch. med. Wschr., 85 (1960), S. 1956. — 49. Carbone, J. V. u. Matthews, H. B.: Gastroenterology, 38 (1960), S. 52. — 50. Candaele, N., de Rom, F. u. van de Velde, E.: J. belge. Radiol., 42 (1959), S. 223. — 51. Palmer, E. D.: Amer. J. Surg., 99 (1960), S. 906. — 52. Demling, L.: Vortr. geh. Internat. Kongreß für Gastroenterologie, Leiden (1960). — 53. Bordin, E. H.: Gastroenterology, 37 (1959), S. 457. — 54. Scott, J. G. u. Joske, R. A.: Med. J. Aust., 47 (1960), S. 290. — 55. Shaldon, S., McLaren, J. R. u. Sherlock, S.: Lancet (1960/I), S. 609. — 56. Demling, L.: Moderne Therapie der Verdauungskrankheiten (1961), S. 133. — 57. Frik, W.: Dtsch. med. Wschr., 85 (1960), S. 1764. — 58. Götze, H.: Med. Klin., 55 (1960), S. 2057. — 59. Seitz, W.: Klin. Wschr., 22 (1943), S. 519. — 60. Rovati, L. u. Reghini, A.: Boll. Soc. ital. Biol. sper. Napoli, 33 (1957), S. 1. — 61. Mehnert, H., Stuhlfauth, K., Mehnert, B., Lausch, R. u. Seitz, W.: Klin. Wschr., 37 (1959), S. 1138. — 62. Gerner, G.: Vortr. geh. Bayer. Internistenkongreß 22.—23. 10. 1960, Erlangen. — 63. Strauch, G. O.: Surgery, 47 (1960), S. 368. — 64. Dreiing, A. D., Nieburgs, H. E. u. Janowitz, H. D.: Med. Clin. N. Amer., 44 (1960), S. 801. — 65. Hermann, R. E. u. Davis, J. H.: Surgery, 48 (1960), S. 318. — 66. Bohn, H., Koch, E., Koch, F., Rick, W. u. Rau, R.: Medizinische (1959), S. 1139. — 67. Fischer, A. M., van Metre jr., T. E. u. Winkenwerder, W. L.: Amer. J. med. Sci., 239 (1960), S. 430. — 68. Koch, E., Rick, W., Wittich, W. u. Rau, R.: Dtsch. Arch. klin. Med., 206 (1960), S. 470. — 69. Schwachman, H. u. Gahm, N.: New. Engl. J. Med., 235 (1956), S. 999. — 70. Nissen, R.: Vortr. geh. Fortbildungskurs f. Ärzte, Regensburg, Okt. (1960). — 71. Gülzow, M.: Vortr. geh. Fortbildungskurs f. Ärzte. Regensburg, Okt. (1960). — 72. Frey, E. K.: Therapiewoche (1954), S. 323. — 73. Bedacht, R.: Ärztl. Forsch., 12 (1958), S. 371. — 74. Forell, M. u. Dobovicnik, W.: Klin. Wschr. (1959), S. 1018. — 75. Maurer, G. u. Asang, E.: Med. Klin. (1960), S. 630. — 76. Goto, Y., Kato, J., Takanami, A. u. Ohneda, A.: Lancet (1960/II), S. 461. — 77. Garnet, J. D.: Amer. J. Obstet. Gynec., 79 (1960), S. 140. — 78. Rehder, K. u. Roth, G. M.: Circulation, 20 (1959), S. 224. — 79. Salt, H. B., Wolff, O. H., Nestadt, A. u. Lloyd, J. K.: Lancet (1960/I), S. 71. — 80. Külz, E.: Beiträge z. Path. u. Ther. d. Diabetes mell., 1 (1874), S. 130. — 81. Leuthardt, F. u. Stuhlfauth, K.: Medizinische Grundlagenforschung. Stuttgart (1960), Bd. III, S. 417—479. — 82. Lamprecht, W. u. Trautschold, J.: Z. physiol. Chem. (1958), S. 245. — 83. Colowick, S. P., Cori, G. T. u. Stein, M. W.: J. Biol. Chem. (1947), S. 583. — 84. Mehnert, H., Stuhlfauth, K., Mehnert, B., Wiener, L. u. Hoefelmayr, A.: Münch. med. Wschr., 102 (1960), S. 276. — 85. Franke, H. u. Fuchs, J.: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 1449. — 86. Bertram, F., Bendfeldt, E. u. Otto, H.: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 1455. — 87. Bänder, A., Creutzfeld, W. u. a.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 823 u. 887. — 88. Achelis, J. D. u. Hardebeck, K.: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 1452. — 89. Beringer, A. u. Thaler, H.: Medizinische (1959), S. 44. — 90. Nielsen, R. L., Swanson, H. E., Tanner, D. C., Williams, R. H. u. O'Connell, M.: A. M. A. Arch. intern. Med., 101 (1958), S. 211. — 91. Söling, H. D. u. Creutzfeldt, W.: Intern. Biguanid-Symposion. Aachen, 12.—13. 5. 1960. — 92. Ungar, G., Freedman, L. u. Shapiro, L. S.: Proc. Soc. exp. Biol., 95 (1957), S. 190. — 93. Mehnert, H.: Persönl. Mitt. (1960). — 94. Steigerwaldt, F.: Internist, 1 (1960), S. 309. — 95. Mehnert, H. u. Krall, L. P.: Dtsch. med. Wschr., 85 (1960), S. 577. — 96. Zöllner, N.: Internist, 1 (1960), S. 333. — 97. Bartels, E. C.: Med. Clin. N. Amer., 44 (1960), S. 453. — 98. Louyot, P., Rauber, G., Huriet, C. u. Gaucher, A.: J. Urol. med. chir., 65 (1959), S. 628. — 99. Seegmiller, J. E. u. Grayzel, A. I.: J. Amer. med. Ass. (1960), S. 1076.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. G. Gerner, Med. Univ.-Klinik, Erlangen, Krankenhausstr. 12.

Buchbesprechungen

F. Schmid u. H. Moll: **Atlas der normalen und pathologischen Handskelettentwicklung.** 114 S., 113 Abb in 203 Einzeldarstellungen, Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1960. Preis: Gzl. DM 78,—.

Röntgenaufnahmen des Skeletts zeigen an, ob die Entwicklung eines Kindes normal, verzögert oder akzeleriert verläuft. Angeborene, endokrine oder exogene krankhafte Störungen können zu normwidriger Skelettreifung führen. Da sich im Handbereich sehr viele Knochenelemente finden, wird häufig bereits aus der Aufnahme der Hand das Urteil über die Skelettreife insgesamt ermöglicht. So erübrigen sich nicht selten Röntgenbilder des gesamten Skeletts, was im Hinblick auf die Strahlenbelastung und Kostenersparnis wesentlich ist.

Seit mehr als 30 Jahren bestehen Bemühungen, um die klinische Diagnostik mit Hilfe des Röntgenbildes der Hand zu fördern. Diese Möglichkeiten werden aber in der Pädiatrie noch nicht voll ausgeschöpft. Das liegt auch an dem unvollständigen Wissen über die Altersnorm und mögliche Varianten der Skelettdifferenzierung. Norm und Variationsbreite werden in diesem Buch nicht nur tabellarisch, sondern mit Abbildungen typischer Röntgenbilder für die einzelnen Lebensjahre veranschaulicht. So wird für die Praxis geschickt und übersichtlich eine Orientierung ermöglicht, ob ein Röntgenbild dem Alter entspricht oder abweichend ist. Obligate und fakultative Differenzierungsstörungen bei verschiedenen somatischen Erkrankungen und keimplasmatische Entwicklungsstörungen werden knapp, aber erschöpfend gewürdigt und mit instruktiven Abbildungen belegt. Damit werden die Voraussetzungen geschaffen, um das Röntgenbild des Handskeletts mehr als bisher in der pädiatrischen und kinderpsychiatrischen Diagnostik zu verwenden.

Vorzüglich wiedergegebene Röntgenbilder, die knappe und das Wesentliche erfassende Darstellung sowie ein sorgfältiges Sach- und Schrifttumverzeichnis begründen den Wert des Buches für die Klinik und Praxis.

Priv.-Doz. Dr. med. *Erika Geisler*, Würzburg

Erich Zapp: **Neue pädiatrische Urologie.** (Beihefte zum Archiv für Kinderheilkunde, 40. Heft), 142 S., 40 Abb., 4 Tab., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1960. Preis: kart. DM 27,60.

Die aus der Feder eines Pädiaters stammende Monographie stellt einen erfreulichen Beitrag zur Entwicklung der Kinderurologie dar. Verf. wendet sich mit seinen Darlegungen vor allem an seine Fachkollegen und die Allgemeinpraktiker. Auf diesen nämlich lastet die Hauptverantwortung für die so überaus wichtige Frühdiagnose urologischer Erkrankungen, denn sie sehen die Kinder zuerst. Dementsprechend umfassen die Ausführungen des Verf. hauptsächlich die Symptomatologie und Untersuchungstechnik der wichtigsten urologischen Erkrankungen des Kindes. Im allgemeinen Teil werden die üblichen Untersuchungsmethoden in ihrer für das Kind speziellen Anwendungsform besprochen. Verf. betont, daß die i.v.-Urographie grundsätzlich keine Kontraindikation hat, ausgenommen die bei Kindern sehr seltene Jodüberempfindlichkeit, manifeste Leberschäden und aktive Tbk. In 15 Punkten sind die verschiedenen Indikationen zur urologischen Untersuchung tabellarisch zusammengefaßt. Der spezielle Teil wird eingeleitet mit den äußerlich wahrnehmbaren Anomalien des Urogenitalsystems, von denen die gonadalen und die genitalen Entwicklungsstörungen und die endokrinen Erkrankungen ziemlich ausführlich behandelt sind. Der umfangreichste Abschnitt ist den „inneren Mißbildungen und Anomalien des oberen Harntraktes" gewidmet, in denen die einzelnen Formen ihrer Häufigkeit und Bedeutung gemäß besprochen werden. Es schließen sich die entsprechenden Veränderungen des unteren Harntraktes mit einer eingehenden Diskussion über die Entstehung und Behandlung der Blasenhalsstenose an. Ein kleiner Abschnitt ist den neurogenen und myo-

genen Erkrankungen gewidmet. Mit großer Genugtuung ist zu lesen, mit welcher Eindringlichkeit der Verf. die Bedeutung der Harnwegsinfektion in dem sich anschließenden Kapitel herausstellt. Über die Urogenitaltuberkulose, die Urolithiasis und die Nierentumoren wird jeweils das Wichtigste ausgeführt. Die Gliederung entspricht dem Zweck der Monographie, der Text ist klar und flüssig geschrieben. Die für die Erkennung und Behandlung urologischer Krankheitsbilder des Kindesalters wichtigsten Faktoren sind sehr gut herausgearbeitet. Das Buch wird für jeden gewinnbringend und lehrreich sein, der Kinder behandelt.

Prof. Dr. med. *A. Oberniedermayr*, München

Fortschritte der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Hrsg. von L. Rüedi, Band VI: Behandlungsresultate bei bösartigen Tumoren des Oberkiefers, des Pharynx und des Larynx. — Die Hormonbehandlung der Speiseröhrenverätzungen. Unter Mitarbeit zahlr. Autoren. (Bibl. Oto-Rhino-Laryngol. Red. E. Huizinga u. L. Rüedi, Fasc. 6.) 248 S., 64 Abb., 2 Farbtafeln, S. Karger Verlag, Basel-New York, 1960, Preis Gzln. DM 60,—.

Die Buchreihe, die unter dem Titel „Fortschritte der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde" von L. Rüedi, Zürich, seit 1953 herausgegeben wird, und deren VI. Band nunmehr vorliegt, hat sich als eine notwendige und willkommene Bereicherung des oto-laryngologischen Schrifttums erwiesen. In den einzelnen Bänden werden jeweils verschiedene aktuelle Probleme aus Forschung und Praxis des Fachgebietes von maßgebenden Autoren zusammenfassend unter kritischer Berücksichtigung der Weltliteratur behandelt. Der Leser, dem es bei dem wachsenden Umfang der Fachliteratur häufig schwer wird, auf dem laufenden zu bleiben, kann sich hierdurch leichter ein abgerundetes Bild von dem derzeitigen Stand unseres Wissens in den besprochenen Themen verschaffen. Für den wissenschaftlich Arbeitenden sind die Beiträge ein geeigneter Ausgangspunkt für eigene Untersuchungen. Abweichend von der Gepflogenheit in früheren Bänden, die einzelne Arbeiten unter ein gemeinsames Thema stellen, werden im VI. Band unterschiedliche Fragen behandelt. Aus der Feder des kürzlich verstorbenen Mailänder Klinikers L. Pietrantoni stammt ein Bericht — in französischer Sprache — über Klinik und Therapie des Oberkieferkarzinoms mit einer neuen Klassifikation und den eigenen Behandlungsergebnissen. In einem Beitrag (gleichfalls Französisch) von G. B. Leonardelli, G. P. Teatini und F. Pizetti, Mailand, wird die „Pathologie der Riesenzelltumoren des Oberkiefers" und der ihnen morphologisch ähnlichen Prozesse erörtert. K. Suter, Zürich, teilt die „Behandlungsresultate bei malignen Tumoren des Larynx, des Hypopharynx und der Vallekulae" an der Züricher Hals-Nasen-Ohrenklinik mit. Von W. Becker und E. Haas, Mainz, stammt der „hals-nasen-ohrenärztliche Beitrag zur Chemotherapie maligner Tumoren". Hier wird neben einer klaren Übersicht über die grundlegenden biochemischen und pharmakologischen Tatsachen ein eigener kritischer Erfahrungsbericht bei Anwendung des Endoxans vermittelt. Von großem Interesse ist schließlich auch die Arbeit von K. Burian, Wien, über die „Behandlung frischer Speiseröhrenverätzungen und alter Verätzungsstenosen mit Hormonen". Die an einem großen Krankengut gewonnenen Erfahrungen zeigen, daß frische Verätzungen auch schwerer Art bei sofort begonnener und hinreichend hoch dosierter Cortisontherapie ohne die bisher als unerläßlich angesehene Frühbougierung strikturlos heilen. Sehr klar werden die notwendigen ergänzenden Maßnahmen bei dieser Behandlungsart (Antibiotikaschutz, endoskopische Kontrolle) aufgezeigt. Alte Verätzungsstenosen müssen aufbougiert werden. Bei Cortisonanwendung gelingt es häufiger als früher, eine bleibende Dilatation zu erreichen.

Prof. Dr. med. *K. Fleischer*, Berlin

E. Menninger-Lerchenthal: **Periodizität in der Psychopathologie (Neuro- und Allgemeinpathologie),** 310 S., Verlag W. Maudrich, Wien-Bonn-Bern, 1960. Preis: Gzln. DM 55,—.

Das Buch gliedert sich in 12 Abschnitte: 1. Einleitung; 2. Physiologische und pathologische Organrhythmik; 3. Periodische Schwankungen der Körpertemperatur; 4. Paroxysmen, Perioden, Phasen in der allgemeinen Pathologie; 5. Pathologische Rhythmen und Perioden im Triebleben; 6. Periodische Träume; 7. Neurologie der Rhythmik und Periodizität; 8. Klinisch beobachtete Dauer von Phasen und Perioden; 9. Terrestrische Phasen und Perioden in der Pathologie; 10. Entstehung der Rhythmik und Periodik in der Pathologie; 11. Die periodischen Psychen; 12. Therapeutische Folgerungen aus der Lehre von der Periodizität in der Pathologie.

Das Thema ist wohl zum ersten Mal umfassend monographisch bearbeitet worden. Jeder, der über Periodizität arbeitet, wird mit Gewinn dieses wertvolle Buch benutzen.

Prof. Dr. med. *Kurt Kolle*, München

H. Péquignot u. G. Rösch: **Notre Vieillesse** („Unsere alten Tage"). 114 S., zahlreiche, zum Teil farb. Abb., Librairie Arthème Fayard, Paris, 1960, Preis geb. frs. 1200,—.

Wie schreibe ich als Arzt für interessierte Laien? Diese Frage war in den letzten Jahren Gegenstand von beinahe unzähligen Pressekonferenzen, Kongreßdiskussionen und Zeitschriftenartikeln. Die Meinungen stießen oft hart aufeinander; das Bedürfnis nach Information breitester Bevölkerungskreise über gesundheitliche Fragen (und auch über ärztliche Probleme im engeren Sinne) kann aber nicht bestritten werden, wenn es auch für uns oft sehr unbequem und gar störend sein mag. Immer wieder hörten wir die Meinung, erfahrene und absolut integere Ärzte mögen für die Laien-Presse und für die Öffentlichkeit überhaupt schreiben, damit nicht das Informationsverlangen der Masse ganz und gar aus unsauberen Quellen gespeist würde. — In Frankreich ist man hier schon recht gut vorangekommen: So schreiben dort Hochschullehrer mit berühmten Namen regelmäßig in den großen Tageszeitungen über medizinische Fragen (einschl. über aktuelle Ergebnisse der Forschung); die ärztliche Fachpresse ist selbst Unternehmerin eines medizinischen Nachrichtenbüros, das zu seinen ständigen Mitarbeitern ebenfalls namhafte Wissenschaftler zählt. Als weitere Neuheit erscheint nun seit einem Jahr eine Buchreihe „La Maladie et Nous — Encyclopédie pour Tous", geleitet von Dr. *J. R. Gosset*, dem Schriftleiter der Fachzeitschrift „Concours Médical".

Soeben ist in dieser Reihe (als Band 4) die Einführung in die sozialen und medizinischen Probleme des Alterns erschienen, die der als Internist und Sozialhygieniker sehr angesehene Prof. *H. Péquignot* zusammen mit Dr. *G. Rösch* verfaßte. Es ist den Autoren gelungen, in einer wirklich lesbaren Form und ohne irgendwelche unpassenden Konzessionen an den Publikumsgeschmack zu machen, eine abgerundete Übersicht zu geben, die beim Laien-Leser weder falsche Hoffnungen noch übertriebene Befürchtungen hervorrufen kann. Das Büchlein kann wirklich als Vorbild in der medizinischen Öffentlichkeitsarbeit bezeichnet werden.

Noch einige Worte über die Buchreihe selbst: Bemerkenswert ist vor allem der Preis (entsprechend DM 7.— bis 10.— pro Band), eine wichtige Vorbedingung für die Verbreitung. Dabei ist der Druck und die Ausstattung sehr ansprechend (große Typen, viele Absätze und Zwischentitel, reichliche Illustrationen in modernem und teilweise beinahe karikaturistischem Stil, der eindringlich wirkt, aber die Grenzen des guten Geschmacks nicht überschreitet). Wahrscheinlich ist es die hervorragende Aufmachung, die beim Publikum den ersten Anstoß zu näherer Betrachtung dieser Bücher geben dürfte. — Bis jetzt sind außer dem obengenannten folgende Einzelbände erschienen:

1) *C. Koupernik:* L'Équilibre Mental (118 S.; 850 frs.).
2) *R. Gosset:* L'Appareil Digestif (135 S.; 850 frs.).
3) *B. Mathieu de Fossey:* Les Hormones (121 S.; 850 frs.).

Die neue französische Buchreihe verdient bei uns vor allem die Aufmerksamkeit der mit Gesundheitserziehung beschäftigten Ärzte, Organisationen und Verleger.

Priv.-Doz. Dr. med. *W. Trummert*, München

KONGRESSE UND VEREINE

Hundertjahr-Feier der Berliner Medizinischen Gesellschaft

Am 26. Oktober 1960 beging die Berliner Medizinische Gesellschaft (BMG) mit einem Festakt ihr 100jähriges Bestehen.

Entstanden aus dem Zusammenschluß junger Wissenschaftler und aufgeschlossener Praktiker zu einer Zeit, da „das philosophische Berlin von einem naturwissenschaftlichen Berlin" abgelöst wurde, hat die BMG dank hervorragender Vorsitzender — es seien hier nur die Namen von *v. Graefe, v. Langenbeck, Rudolf Virchow, Ernst von Bergmann, Friedrich Kraus, Siebeck* und *Wolfgang Heubner* genannt — sich bald über Berlin hinaus in Deutschland, ja in der Welt, einen Namen zu erringen gewußt. Bedeutende wissenschaftliche Entdeckungen wurden zum erstenmal in der BMG vorgetragen, um von hier auszustrahlen auf die ganze Welt. Die „Einheit der Medizin" gegenüber aller fachlichen Aufsplitterung aufrechtzuerhalten, war ihr unverrückbares Ziel, das bei jeder sich bietenden Gelegenheit herausgestellt wurde.

In seinen Begrüßungsworten ließ der gegenwärtige 1. Vorsitzende, Prof. *Frh. von Kreß*, anklingen, wie schwierig es heute sei, das Band zwischen Wissenschaft und Praxis immer wieder neu zu knüpfen. Zumal der ältere Praktiker versteht kaum noch die ständig differenzierter werdende Sprache des Wissenschaftlers, sein auf das Praktische gerichtetes Interesse wird nicht durch das immer mehr ins einzelne gehende Spezialistentum befriedigt. Dennoch ist das Bestreben von beiden Seiten vorhanden, der dabei auftretenden Schwierigkeiten Herr zu werden.

Der Gesundheitssenator Dr. *Schmiljan*, der die Grüße des Regierenden Bürgermeisters *Brandt* überbrachte, hob in seinen Begrüßungsworten die große Rolle hervor, die in früheren Zeiten die öffentliche Hygiene und Gesundheitspolitik in der BMG gespielt habe. Durch zahlreiche Petitionen an die zuständigen Stellen vermochte sie einen erheblichen Einfluß auf das öffentliche Gesundheitswesen und die soziale Gesetzgebung auszuüben. — Medizinalrätin Frau *Elfriede Kuhr* wies als Vertreterin des Ausschusses für das Gesundheitswesen im Abgeordnetenhaus auf die Bedeutung der wissenschaftlichen Arbeit der BMG hin. Ohne sie kann kein modernes Hospital gebaut werden, das auf den Erkenntnissen der Geriatrie und Gerontologie beruht, keine Tuberkulosehilfe beraten werden. Auch die ärztlichen Vertreter im Abgeordnetenhaus müssen verantwortungsvoll medizinisch und ärztlich denken und aus einer solchen Haltung heraus kommunalpolitisch handeln. — Der Dekan der Medizinischen Fakultät, Prof. Dr. *H. Selbach*, betonte auch seinerseits die in der BMG gepflegte Einheit der Medizin, die berufen ist, die „disjecta membra" zusammenzuhalten. Er hob die Zusammenarbeit zwischen forschender und lehrender Medizin einerseits und der praktischen Medizin andererseits hervor und stellte weiterhin der BMG die Aufgabe, gegenüber den wechselnden Strömungen und Anfechtungen des Zeitgeistes das ärztliche Ethos zu wahren. — Als Vertreter des Vorstandes der Akademie für Ärztliche Fortbildung brachte Dr. *K. von Roques* der Gesellschaft als Grundstock einer wieder zu errichtenden Bibliothek die großherzige Spende der Jahrgänge 1910—1944 der Münchener Medizinischen Wochenschrift dar als „Nabelschnur zur alten, ewig jungen Medizin". — Dr. *Ilse Szagunn*, das einzige weibliche Vorstandsmitglied, betonte in ihren Begrüßungsworten, daß trotz aller Angriffe von soziologischer und auch medizinischer Seite auf das alte Urverhältnis von Arzt und Patient, charakterisiert durch die Fundamentalqualitäten Ehrfurcht, Liebe, Demut und Wahrhaftigkeit, dieses auch weiterhin zu Recht bestehe. Die naturwissenschaftliche Medizin verlange in der heutigen Zeit die Hereinnahme auch anthropologischer Kategorien sowie die Berücksichtigung von Grenzgebieten, wie Physik, Biologie, Psychologie und Philosophie, auch in der BMG. Die ins Gigantische gestiegene Technik sei dienend dem Ganzen einzugliedern, echte Humanitas und Caritas hätten auch weiterhin tragender Grund ärztlichen Handelns zu sein.

Den Festvortrag über **„Ärztliche Haltung und Handlung"** hielt Prof. *Frh. von Kreß*.

In der Antike wie im Mittelalter war die Erhaltung menschlichen Lebens durchaus nicht unabdingbare Forderung, und wir alle wissen, wie in jüngster Vergangenheit menschliche Hybris sich anmaßte, den Wert des Menschen zu bestimmen und unter dem Deckmantel der Euthanasie Todesurteile über Unschuldige zu fällen.

Es hat lange gedauert, bis durch den Einfluß des Christentums, unabhängig von der Leistung des Menschen, seine Würde anerkannt wurde. Die schwere Problematik des Arzttums in unserer Zeit, hervorgerufen durch das gigantische Anwachsen der Erkenntnisse der rasch fortschreitenden Wissenschaft sowie des technischen Könnens wurde alsdann von dem Vortr. an zahlreichen Beispielen aufgezeigt. Ebenso wie der unheilbare Krebskranke wird der geistig defekte, seine Umgebung schwer belastende Zerebralsklerotiker, der früher durch eine hinzutretende Lungenentzündung von seinem Leiden erlöst wurde, durch die Anwendung von Antibiotika heute am Leben erhalten. Die Indikation zur Anwendung künstlicher Beatmung oder der Einsatz einer künstlichen Niere, die Verlängerung des Lebens von Kranken mit akuten Leukosen stellt die Frage, ob der Arzt die Pflicht habe, durch Einsatz a l l e r Maßnahmen das Leben bei qualvollem Leiden zu verlängern, oder ob der Kranke das Recht zum Sterben habe.

Neuere, besonders wirksame Heilmittel haben neben der erwünschten Wirkung auch nachhaltige Folgen, wie die Allergisierung mit den sich daraus ergebenden Schäden. Wird hier und in ähnlichen Fällen ein therapeutischer Erfolg nicht oft durch eine iatrogene Schädigung erreicht?

Wie ist die Stellungnahme des Arztes, wenn durch seine Eingriffe Veränderungen des Personseins des Kranken auftreten? Die Entscheidung hat hier nicht nur aus ärztlicher Einsicht, sondern aus sittlicher, auf seiner gesamten Weltanschauung fußender Einstellung zu erfolgen.

Eine weitere Problematik ergibt sich aus der oft konkurrierenden Haltung zwischen dem „Salus aegroti suprema lex" und dem „Salus publica suprema lex", so bei der Pockenschutzimpfung, der Isolierungspflicht infektiös Verdächtiger, den Zwangsmaßnahmen bei Süchtigkeit, aber auch bei der viel diskutierten Durchbrechung der Schweigepflicht.

Ein immer nur im Einzelfall zu entscheidendes Problem ist die Aufklärungspflicht des Kranken besonders vor eingreifenden Operationen und bei infauster Prognose. Zwischen Wissen, Autorität und Einfühlung und Wahrhaftigkeit und Barmherzigkeit hat er im echten Konflikt eine Entscheidung zu treffen.

Das Wagnis der Anwendung auch noch nicht ganz gesicherter Verfahren, wenn sie die Möglichkeit bieten, eine Krankheit im günstigen Sinne zu beeinflussen, ist sittlich nicht zu beanstanden; unbedingt aber abzulehnen sind alle Versuche, die nur der Erweiterung wissenschaftlicher Erkenntnisse dienen.

Die Frage der freiwilligen Sterilisierung zur Verhütung erbkranken Nachwuchses in ihrem ganzen umfangreichen Fragenkomplex bedarf wiederum der Erörterung, und schließlich bedarf die zur Zeit besonders angegriffene Ursituation des Arzt-Patient-Verhältnisses, „die individuelle Vertrauensbeziehung zwischen dem hilfsbedürftigen Kranken und dem hilfsbereiten Arzt" *(Niedermeyer)*, einer echten Klärung und entscheidenden Stellungnahme

auch in dem besonders gefährdeten Rahmen eines Krankenhauses. Das vermehrte Wissen und technische Können von heute verlangt ein verfeinertes Gewissen. Niemand, kein hippokratischer Eid, kein Staatsgesetz, ebensowenig wie eine anerkannte Humanitätssatzung oder Moralphilosophie kann dem Arzt im Einzelfalle diese Entscheidung abnehmen. Er steht in der Freiheit seiner Verantwortung.

Das tiefe Schweigen und der darauf einsetzende langanhaltende Beifall zeigte, wie sehr beeindruckt die Hörer von dem hier Vorgetragenen waren, das jeden Arzt in den letzten Tiefen seines Arztseins angeht.

Die Feierstunde — eine solche war es — fand ihren Ausklang mit der Verleihung der Würde des Ehrenpräsidenten an Prof. *J. H. Schultz* sowie der Ehrenmitgliedschaft an 10 Ärzte, darunter an den Londoner Kollegen *G. Payling Wright*, den Chirurgen Prof. *W. Felix*, Charité Berlin, den Bakteriologen Prof. *Gins*, Berlin, Prof. *F. Lommel*, Jena, Dr. *Arnim Müller*, Freiburg i. Br., und, als einzige Frau, an Dr. *Ilse Szagunn*, Berlin.

Dr. med. *Ilse Szagunn*, Berlin

Medizinische Gesellschaft Köln

Sitzung am 16. Januar 1961

A. Montandon, Genf: **Die elektronystagmographische Beurteilung des postkommotionellen Schwindels (Schwellenwertvestibulometrie).**

Da die Zahl der Schädeltraumen, durch Verkehrs- und Industrieunfälle bedingt, täglich zunimmt, ist dieses Problem sehr aktuell geworden. Der Mechanismus bei dem Zustandekommen einer Commotio cerebri ist der einer „Schockwelle" (nach *Hallervorden* und *Quadbeck*), deren Reflexion multiple mikroskopische Schädigungen in der Hirnsubstanz nach sich zieht. *De Mosier* hat früher schon festgestellt, daß das Zwischenhirn besonders betroffen ist; dort befinden sich nach den neuesten Forschungen nicht nur wichtige Zentren des vegetativen Nervensystems, sondern auch spezifische Vestibularisschwindel-Areale.

Bei 10% der Fälle können ausgeprägte klassische Symptome demonstriert werden, wogegen bei den restlichen 90% der Schädeltraumatiker das postkommotionelle Syndrom dem von *Pierre-Marie* beschriebenen „Syndrôme subjectif commun" entspricht. Bei diesem sind die Klagen des Patienten über Kopfschmerzen, Schwindel, Amnesie, Ermüdung und charakterliche Störungen sehr schwer zu verifizieren.

Die graphische Vestibularisuntersuchungsmethodik, die *Montandon* u. *Dittrich* vor 10 Jahren erarbeitet hatten und 1954 unter dem Titel „Rotatorischer Schwellenwert-Test" veröffentlichten, stützt sich heute in ihrer Auswertung auf die Erfahrung von mehr als 12 000 Registrierungen. Ihre methodischen Voraussetzungen sind:

1. Ein Reiz der horizontalen Bogengänge durch eine ädaquate Winkelbeschleunigung mit Hilfe eines hydraulisch bewegten Drehtisches (z. B. Typ Girograph nach *Montandon* u. *Dittrich*), dessen hohe Präzision die Bestimmung des vestibulometrischen Schwellenwertes ermöglicht.

2. Die automatische Registrierung des Nystagmus im Dunkelzimmer, die objektive und unbestreitbare Dokumente ergibt.

Die eingehende Analyse einer Reihe von 103 mit diesem Verfahren untersuchten Schädeltraumatiker ergab die Möglichkeit, sechs verschiedene Typen zu unterscheiden:

Typus I: Erhöhung des vestibulonystagmischen Schwellenwertes, die einer peripheren Schädigung durch Fraktur oder Commotio labyrinthi entspricht.

Die anderen Typen sind rein zentrale Kommotionen, die hauptsächlich Rhythmus (Typen II, III, IV), seltener Amplitude (Typus VI) modifizieren oder Hemmungsphänomene zeigen (Typus V).

Im allgemeinen sind diese verschiedenen Typen durch eine mehr oder weniger wichtige Desintegration des nystagmischen „pattern"*) charakterisierbar, die mit einer funktionellen Gehirndesintegration verbunden ist; gleichzeitig manifestiert sich der Vestibularisfunktionsverlust durch eine Erhöhung des perrotatorischen Nystagmusschwellenwertes.

Durch diese Methode besteht die Möglichkeit, objektive und unbestreitbare Resultate zu erzielen. Dadurch wird die vestibulometrische Prüfung zu einer der wichtigsten klinischen Untersuchungen des postkommotionellen Syndroms.

Dr. med. *Dieter Szadkowski*, Köln

*) Gemeint ist eine Veränderung im Bild des Elektronystagmogramms; pattern = Muster.

Gesellschaft der Ärzte in Wien

Wissenschaftliche Sitzung am 9. Dezember 1960

R. Wächter: **Histologische Studien zur praktischen Bedeutung der Ramifikation des Wurzelkanals.**

Leider ist der Wurzelkanal kein gerades unkompliziertes Rohr, wie es für die Wurzelbehandlung wünschenswert wäre. Vielmehr zweigen von ihm sehr oft feine Kanälchen ab, die sogenannten Seitenkanälchen, die eine Verbindung zwischen Wurzelkanal und Periodontium herstellen können. Nach histologischen Studien an Serienschnitten unterscheiden sie sich im Aufbau vom Hauptkanal, weil in sie keine Dentinkanälchen einmünden. Außerdem konnte festgestellt werden, daß im Seitenkanälchen prinzipiell immer die gleiche Reaktion des Gewebes erfolgt wie im Hauptkanal. Weitere Untersuchungen sollen die Reaktion im Knochen an der Mündung dieser Seitenkanälchen klären.

Aussprache: K. Keresztesi: Die von *Wächter* neuerlich in interessanter Weise aufgezeigten komplizierten Verhältnisse des Pulpenraumes durch das Vorhandensein der erstmals von *Preisswerk* (1701) zur Darstellung gebrachten Ramifikationen und Seitenkanälchen sind nicht nur eine Erklärung für die auftretenden Mißerfolge, sondern vor allem ein wichtiger Hinweis darauf, daß allen Bemühungen um die Lebenderhaltung der Pulpa, vor allem auch bei bereits entzündlichen Erkrankungen derselben, in allgemeinmedizinischer Hinsicht große Bedeutung zukommt. Es erscheint als gegeben, daß bei Zähnen mit gangränöser Zahnpulpa eine Desinfektion des Hauptkanals durch die zumindest in ihren kanalnahen Teilen ebenfalls infizierten Dentinkanälchen erschwert wird. Da die Dentinkanälchen jedoch keine Verbindung zum Periodont aufweisen und somit nach entsprechender Abfüllung des Hauptkanals keine Nahrungsstoffe erhalten können, verliert das Vorhandensein von Mikroorganismen in den Dentinkanälchen weitgehend seine praktische Bedeutung, da diese zugrunde gehen müssen. Anders liegen die Verhältnisse in den Seitenverzweigungen durch die Verbindung mit dem Periodont. Hier finden Bakterien reichlich Nahrungsstoffe aus dem periodontalen Gewebe und fungieren auch nach scheinbar kompletter Wurzelbehandlung als „tote Räume". Aus Präparaten der Züricher Schule *(Hess)* ist bekannt, daß bei mortalamputierten Zähnen das nekrotisierte, mumifizierte Pulpagewebe zum Teil von aus dem Periodont in den Kanal einwucherndem Gewebe substituiert wird und dieses Gewebe befähigt ist, durch Bildung von Hauptgewebe den Kanal abzuschließen. Es würde mich interessieren, ob Herr *Wächter* Gelegenheit hatte, derartige Vorgänge auch im Bereich der Seitenkanälchen bei mortalamputierten bzw. unter mortalen Verhältnissen pulpaexstirpierten Zähnen zu beobachten.

Schlußwort: R. Wächter: Präparate, die die Frage von Herrn *Keresztesi* beantworten könnten, sind schwer zu gewinnen, da ja erfolgreich behandelte Zähne gewonnen werden müßten. Wir hoffen, daß wir in den Präparaten, die wir Prof. *Breitenecker* verdanken, die Antwort finden können.

H. Knaus: **Am Beginn einer neuen Epoche der Behandlung des Carcinoma colli uteri.**

Es wird über zwei Frauen mit Carcinoma colli uteri, Gruppe I, berichtet, bei denen der Tumor (schillingstückgroße Erosion) durch örtliche und intravenöse Anwendung von E 39 und Trenimon *(Bayer)* zum Verschwinden gebracht werden konnte. Frau

M. B., 41 Jahre alt, erhielt in der Zeit vom 8. 6. bis 12. 7. 1960 insgesamt 10 mg E 39 und 400 γ Trenimon intratumoral, 5mal 10 mg E 39 lokal in die Zervix und 4mal 200 γ Trenimon intravenös. Am 17. 8. schien das Neoplasma (wenig differenziertes Plattenepithel-Karzinom) ausgeheilt und war histologisch nicht mehr nachweisbar. Frau *H. K.*, 37 Jahre alt, intra partum entdecktes, exophytisch wachsendes Plattenepithel-Karzinom an der hinteren Muttermundlippe, kleinhühnereigroß, erhielt in der Zeit vom 28. 6. bis 14. 7. 1960 insgesamt 6mal 200 γ Trenimon und 6mal 10 mg E 39 intravenös, 800 γ Trenimon und 250 mg E 39 intratumoral. Am 8. 7. wurde der Tumor zur histologischen Untersuchung (starke zytostatische Wirkung) abgetragen. Letzte klinische und histologische Kontrolle ergab keinen Anhaltspunkt für eine bösartige Geschwulstbildung. Noch zwei weitere Frauen mit einem Carcinoma colli uteri stehen derzeit in derselben Behandlung und scheinen der Heilung entgegenzugehen.

Aussprache: A. Sattler: Es ist anerkennenswert und bemerkenswert, daß ein prominenter Vertreter eines Sektors der chirurgischen Disziplin, der Gynäkologie, auf den epochalen Charakter der neuzeitlichen zytostatischen Therapie der Malignome hinweist, wo doch die chirurgische Behandlung des Carcinoma colli uteri dank der effektiven und realen, bioptischen Frühdiagnose äußerst erfolgreich ist. Ich kann auf Grund jahrelanger Beschäftigung mit E 39 und seiner kombinierten, lokalen und allgemeinen Anwendung bei pleuralen Malignomen unter Zuhilfenahme der pleuralen Biopsie überraschende Heilerfolge bestätigen. Ich konnte u. a. das Schwinden großer metastatischer Tumoren in der Pleurahöhle nach operiertem Ovarialkarzinom bioptisch beweisen. Es scheint, daß das neue Trenimon in seiner Wirkung gesteigert ist. Das gewaltige Panorama der pleuralen Malignome in der Sicht der Biopsie eignet sich vorzüglich zur Beurteilung der kurativen Effektivität. Ob das neue Mittel das hält, was wir erhoffen, wird allerdings an dem Alpdruck unserer Zeit, dem Lungenkrebs, zu erweisen sein.

K. Karrer: Anfrage, ob die Behandlung mit dem alten wasserunlöslichen E 39 oder dem neueren E 39 solubile = A 139, das gut wasserlöslich ist, durchgeführt wurde. Es wird deshalb angefragt, weil das wasserunlösliche E 39 bei lokaler Anwendung längere Zeit am Ort der gewünschten Wirkung verbleiben soll und nur relativ wenig unerwünschte Nebenwirkungen auslösen wird. Das neuere wasserlösliche Präparat und auch das Trenimon wird sich vermutlich anders verhalten, weil es rasch in den allgemeinen Kreislauf gelangt und im ganzen Körper verteilt wird.

Schlußwort: H. Knaus: Ich habe nur das E 39 solubile verwendet, das sich sehr leicht in dem beigepackten Lösungsmittel löst.

M. Rosak (a. G.) u. C. Steffen: **Weitere differenzierende Untersuchungen zwischen Gewebs-Antikörper und Rheumafaktor bei primär chronischer Polyarthritis.**

Die bei primär chronischen Polyarthritis-(PCP-)Patienten im Rahmen der Rheuma-Serologie durchgeführten Untersuchungen lassen sich in 3 Gruppen aufgliedern: 1. Untersuchungen über die Akuität und die Infektätiologie des Prozesses. 2. Nachweis des Rheumafaktors, z. B. durch den Latextest oder den *Waaler-Rose*-Test. 3. Nachweis eines Gewebsantikörpers durch den Antiglobulin-Konsumptionstest unter Verwendung von Gelenkkapsel-Bindegewebshomogenat als Antigen. Der Antiglobulin-Konsumptionstest (AGK) ergab in 259 untersuchten PCP-Seren 168mal ein positives Ergebnis, bei 149 Kontrollseren ergab sich nur 18mal ein positives Ergebnis. Der Ausfall des Konsumptionstests geht der klinischen Aktivität annähernd parallel. Der im AGK-Test erfaßbare Gewebsautoantikörper kann isoliert werden. Das serologisch als positiv befundete Antikörpereluat wandert elektrophoretisch in der γ- und anschließenden β-Zone, ultrazentrifugiell zeigte es eine Sedimentationskonstante des S 7-Bereiches. Konsumptionstest und Latextest ergaben bei gleichzeitiger Verwendung in der Gesamtheit der Fälle einen annähernd gleich häufig positiven Ausfall der beiden Reaktionen; im Einzelfall waren sie nur in 56% der Fälle konkordant. Bindegewebshomogenat absorbiert den Gewebsantikörper und läßt den AGK-Test negativ werden, beeinflußt jedoch nicht den Latextiter. Der Gewebsantikörper und der für den Latextest verantwortliche Serumfaktor sind demnach gleich charakteristisch für PCP-Seren, jedoch nicht identisch. Durch Kältepräzipitation nach *Svartz*, bei welcher der Rheumafaktor angereichert wird, konnte auch der Gewebsantikörper ganz oder teilweise niedergeschlagen werden. Zusatz von Harnstoff kann den S 22-Rheumafaktor-Komplex in eine aktive S 19- und eine inaktive S 7-Komponente spalten. Kältepräzipitate ergaben nach Behandlung mit Harnstoff im Konsumptionstest stärker positive Ergebnisse als ohne Harnstoffbehandlung, was vielleicht auf freigewordene S 7-γ-Globuline zurückzuführen wäre.

Aussprache: P. Speiser: Der Wert des Antihumanglobulinkonsumptionstests als diagnostisches Hilfsmittel zur Erkennung rheumatischer Erkrankungen wurde überprüft (Wien. Z. Inn. Med., 38 [1957], S. 72—79) und dabei festgestellt, daß dieser weder einen Rheumatiker von einem Nichtrheumatiker noch ein Kollektiv von Rheumatikern von einem solchen von Nichtrheumatikern zu unterscheiden vermag. (s. auch Diskussionen: Wien. Klin. Wschr., 68 [1956], S. 507—508; sowie G. Holler: Das akute allergische Phänomen, Wien [1958], S. 39). Das Prinzip dieses Tests beruht auf einer von *Wiener* angegebenen Methode des serologischen Nachweises von menschlichem Eiweiß mittels *Coombs*-Serum (Erschöpfungsmethode = Konsumptionsmethode = Absättigung).

Schlußwort: C. Steffen: Die Untersuchungen von Herrn *Speiser* sind uns bekannt, doch liegen sie bereits 4—5 Jahre zurück, als der Antiglobulin-Konsumptionstest gerade in Entwicklung war. Seither wurde viel Neues, methodisch wie über die verwendeten Antigene, publiziert. Wenn Herr *Speiser* die kontrollierenden Arbeiten von *Dousset, Miescher, Moulinier, Butler* u. *Moeschlin u. a.* kennen würde, die inzwischen erschienen sind, würde er auf Grund der neuen Ergebnisse vielleicht zu neuen Kontrollversuchen angeregt. Zusammenhänge zwischen dem Antiglobulin-Konsumptionstest und der von *Wiener* genannten Methode bestätigen insoferne gar nichts, da *Wiener* niemals Blutzellen oder Gewebshomogenate als Antigen verwendete und niemals Gewebs- oder Blutzellautoantikörper an diesem Antigen nachgewiesen hat noch nachweisen wollte.

F. Mainx: **Neuere Erkenntnisse über Chromosomenaberrationen als Ursache für Mißbildungen beim Menschen.**

In Ergänzung des vorjährigen Berichtes wird eine Übersicht über neuere Entdeckungen auf dem Gebiet chromosomaler Aberrationen beim Menschen gegeben. Die Bewirkung des echten *Klinefelter*-Syndroms durch die Chromosomenkonstitution XXY und des echten *Turner*-Syndroms durch die Konstitution XO konnte wiederholt bestätigt werden. Die Manifestation des echten *Turner*-Syndroms scheint stärkeren Schwankungen unterworfen zu sein, da auch eine fruchtbare XO-Frau gefunden wurde. Die Feststellung der XXX-Konstitution in weiteren Fällen zeigte, daß diese Frauen phänotypisch normal und meist fruchtbar sind, aber deutliche Grade von Oligophrenie aufweisen. In einigen Fällen konnten Mosaikbildungen gefunden werden, aus den Karyotypen XXY und XX bei zwei *Klinefeltern*, aus den Karyotypen XX und XO bei einem *Turner*, aus XXX und XO bei einer sexuell unterentwickelten Frau und aus XO und XY bei einem Fall von echtem Hermaphroditismus. Dagegen zeigten mehrere andere Fälle von echtem Hermaphroditismus einen normalen weiblichen Karyotyp mit XX. In zwei Fällen von Mikrorchie und Idiotie wurde der neue Karyotyp XXXY gefunden. Ein *Klinefelter* zeigte den neuen Typus XXYY. Die wiederholte Bestätigung der Bewirkung des Mongoloidismus durch Trisomie des kleinen Autosoms 21 wurde durch die Entdeckung bereichert, daß in manchen Fällen durch eine Translokation dieses Chromosoms an ein anderes Autosom ein regelrechter Erbgang des Syndroms bewirkt werden kann. In zwei verschiedenen Fällen von komplexen schwersten Mißbildungen wurde die Trisomie von Autosomen entdeckt, einmal des Chromosoms 17, das andere Mal eines mittelgroßen Chromosoms der Gruppe 13—15. Bei einem weiteren Fall eines komple-

xen Syndroms von Mißbildungen wurde die aufsehenerregende Entdeckung gemacht, daß es sich um komplette Triploidie mit der Gruppe XXY handelt.

Aussprache: R. G. Frey: Bezüglich der Frage, ob das *Klinefelter*-Syndrom auf eine Störung der Oogenese oder der Spermiogenese zurückzuführen ist, wäre zu bedenken: Bei einer Störung der Oogenese kann ein XX-Ovum genau so oft von X- bzw. Y-Spermien befruchtet werden. XXX-Frauen sind aber anscheinend sehr selten. Zieht man vor allem eine Störung der Spermiogenese in Betracht, so müßten *Klinefelter*- und *Turner*-Fälle gleich häufig sein, diese sind aber seltener. Dies kann durch ein gehäuftes intrauterines Absterben der oft schwere Mißbildungen zeigenden *Turner*-Fälle bedingt sein. *Lenz* zitiert einen von *Niermann* publizierten Fall von *Klinefelter*-Syndrom, der dieselbe Farbsinnstörung wie sein Vater aufwies. Es ist hier zu vermuten, daß der Sohn sein Y- und ein X-Chromosom vom Vater bekam, seine Anomalie also einer Störung der Spermiogenese verdankt.

H. Hayek: An wie viel Zellen werden jeweils die Chromosomen ausgezählt, um etwa abnorme Chromosomenzahlen festzustellen? Wie sehen Chromosomen mit Translokationen aus?

O. Thalhammer: Wir hatten im November Gelegenheit, bei *Lejeune* in Paris dessen Technik der Gewebekultur zur Chromosomenanalyse zu studieren und haben auf Anhieb — unter gewissen erschwerenden Bedingungen — gute Kulturen gewonnen. Es sind durchaus noch technische Schwierigkeiten zu erwarten, aber wir wagen zu sagen, daß die Universitäts-Kinderklinik Wien in Kürze imstande sein wird, derartige Untersuchungen durchzuführen.

P. Speiser: Es wird der Vorschlag unterbreitet, diese Familien bzw. Fälle von Chromosomen-Variationen auf ihr Mosaik erblicher Blutkörperchen- und Serummerkmale zu untersuchen und dabei die Möglichkeit einer serologischen Chromosomenmarkierung bei Fällen von autosomalem Typ ventiliert. Solche Untersuchungen würden die seit Jahren vom Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Wien und den Kliniken durchgeführten Forschungen über Zusammenhänge zwischen serologischen Erbmerkmalen und Krankheiten in einer sehr wesentlichen Richtung bereichern.

St. Skamnakis: Es wird die Frage gestellt, ob ein Fall von Zwillingen bekannt ist, bei welchem der eine normal war, der andere ein *Klinefelter*- oder *Turner*-Syndrom zeigte.

Schlußwort: F. Mainx: Die relative Häufigkeit des *Klinefelter*- und des *Turner*-Syndroms und der XXX-Konstitution entspricht nicht den aus ihrer Entstehung zu erwartenden Proportionen. Nur Zählungen an etwa 100 guten Teilungsbildern mit einer hoch gesicherten Modalzahl werden als beweisend angesehen. Zwillingsangaben liegen für *Klinefelter* vor, wo ein eineiiges Zwillingspaar konkordant ist, und für Mongoloide, wo eineiige Paare immer konkordant, zweieiige Paare stets diskordant sind. *(Selbstberichte)*

KLEINE MITTEILUNGEN

Wer ist für Entbindung von ärztlicher Schweigepflicht maßgebend?

Das Oberlandesgericht Karlsruhe befaßt sich in einem Beschluß vom 23. Mai 1960 (2 W 24/60) mit der Frage, wer zur Entbindung des Arztes von der Schweigepflicht berufen sei. Eine Frau war das Opfer einer vorsätzlichen Körperverletzung geworden, klagte gegen den Schädiger und berief sich auf das Zeugnis eines Arztes, den sie von der Schweigepflicht entband. Der Arzt wollte jedoch trotzdem keine Aussagen machen; er fühlte sich seinem Auftraggeber gegenüber zum Schweigen verpflichtet. Auftraggeber war nun allerdings eine Versicherungsgesellschaft, die den Arzt mit der Untersuchung beauftragt hatte. Das Oberlandesgericht Karlsruhe war jedoch der Auffassung, daß zur Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht derjenige berechtigt sei, zu dessen Gunsten sie besteht. Das sei aber grundsätzlich der Patient und nicht irgendeine dritte Person, möge diese auch den Arzt beigezogen, beauftragt und bezahlt haben. Herr über die Geheimhaltung bleibe trotzdem allein der Patient. Deshalb könne der Arzt, nachdem die Verletzte ihn von der Schweigepflicht entbunden habe, seine Weigerung nicht damit begründen, daß ihn die Versicherungsgesellschaft von seiner Schweigepflicht entbinden müsse und daß ihm die Befreiung von der Schweigepflicht durch die Verletzte nicht genüge. Auch ein sonstiger Geheimhaltungsgrund, etwa die Wahrung eines Kunst- und Gewerbegeheimnisses der Versicherungsgesellschaft, liege nicht vor. Der Arzt habe auszusagen, und es seien ihm die Kosten des entstandenen Zwischenstreits aufzuerlegen. *Dr. St.*

Tagesgeschichtliche Notizen

— Mit Fragen des Strahlenschutzes will die Ärztekammer Nordrhein als erste Landesärztekammer des Bundesgebietes auf einer speziellen Fortbildungsveranstaltung ihre rund 6000 frei praktizierenden Mitglieder bekanntmachen. Vor allem sollen die Aufgaben nahegebracht werden, die den Ärzten nicht zuletzt durch die gesetzliche Regelung zufallen. Durch die erste Strahlenschutzverordnung, die am 1. September 1960 in Kraft trat, wurde zwar ein großer Teil des Strahlenschutzes in der ärztlichen Praxis noch nicht geregelt, doch ist damit zu rechnen, daß sowohl die Tauglichkeitsuntersuchungen als auch die gesundheitliche Überwachung der Arbeitskräfte, die am Arbeitsplatz radioaktiven Gefahren ausgesetzt sind, den frei tätigen Ärzten übertragen werden. Außerdem soll die Fortbildungsveranstaltung auch über Maßnahmen der Ersten Hilfe bei Strahlenschäden unterrichten. DMI

— „Impfamulette" in Dänemark. Viele Kinder in Dänemark tragen an feiner silberner Halskette einen etwa markstückgroßen Anhänger in der Art eines Amuletts. Diese Anhänger enthalten die Daten der durchgeführten Impfungen und die Telefonnummern der Eltern eingraviert. Sie stellen, wie Dr. med. G. *Jantzen*, Kiel, in der Zeitschrift „Gesundheitsfürsorge" 8/1960 mitteilt, gleichermaßen „Erkennungsmarke" und Impfpaß dar. Sie entwickeln sich zu sinnvollen Tauf- und Konfirmationsgeschenken. Dr. *Jantzen* meint, hier träfen sich die Mode und ihre kommerziellen Vertreter in einmalig glücklicher Weise mit berechtigten gesundheitlichen Interessen. Vielleicht sei ein solches Medaillon zweckmäßiger als ein Impfpaß, der verlorengeht und im Ernstfall (Tetanus) nicht zur Stelle ist. Auch erscheine es sicherer, als z. B. die von einer Uhrenfabrik in den Stahlboden der Armbanduhr eingravierten Daten, da eine Armbanduhr leichter den Besitzer wechsele und dem Verschleiß unterliege als ein Amulett. DMI

— Das in Kanülen enthaltene Nickel ist mitunter für allergische Reaktionen verantwortlich zu machen; dies wollen britische Kliniker festgestellt haben und sehen darin einen Grund für manche sonst unerklärliche Transfusionszwischenfälle.

— Die ersten Zentralen für Vergiftungsfälle wurden 1935 in Chikago eingerichtet. Heute gibt es in den USA schon mehr als 200 solcher Einrichtungen, angefangen von einer einfachen telefonischen Auskunftsstelle bis zu einer Hilfsstation für Notfälle und einem toxikologischen Forschungsinstitut. In New York wurden in 4 Jahren 23 862 Vergiftungsfälle registriert. In den USA starben von 1942 bis 1946 mehr als 7000 Menschen an Vergiftungen, wobei die Zahl der Vergiftungen durch Leuchtgas nicht enthalten ist. Vor einem Jahr wurde auch in Paris, im Krankenhaus *Fernand Vidal*, eine Zentrale für Vergiftungsfälle eingerichtet, bestehend aus einer Bibliothek, einem Schreibzimmer, einem Beobachtungszimmer und zwei Räumen für Wiederbelebung. Das Personal setzt sich zusammen aus zwei Ärzten und zwei Schwestern. Die Zentrale ist ständig besetzt; sie steht grundsätzlich jedem zur Verfügung, der anfragt. Therapiehinweise werden jedoch nur Ärzten gegeben. Wenn beispielsweise eine Mutter bei einem akuten Vergiftungsfall ihres Kindes telefonisch um Rat bittet, vermittelt die Zentrale entweder sofortige ärztliche Hilfe bzw. Abholung des Kindes in der Wohnung und benachrichtigt nötigenfalls das fahrbare Wiederbelebungszentrum des Krankenhauses *Necker*. In weniger schweren Fällen empfiehlt die Zentrale, sich mit dem behandelnden Arzt in Verbindung zu setzen, dem dann telefonisch fachliche Auskünfte von der Zentrale gegeben werden. Die prozentuale Aufteilung der Vergiftungsursachen ist in Paris ähnlich wie in den USA: Vergiftung durch Medikamente (etwa 50%), Vergiftung durch Lebensmittel und durch Insektenvertilgungsmittel. Je mehr die technische Entwicklung fortschreitet, desto größer ist die Menge der Produkte, die für die Verbraucher unter Umständen gefährlich werden können. So stellten die französischen Kinderärzte eine Zunahme der Vergiftungsfälle bei Kindern und die Psychiater eine Zunahme von Selbstmorden durch Giftmittel fest. DMI

— Das Londoner Krankenhaus „London Clinic", in dessen 165 Einzelzimmern alljährlich 4500 Personen von 200 Schwestern betreut werden und auf dessen Warteliste ständig 300 bis 400 Patienten-Aspiranten verzeichnet sind, wird nach den Prinzipien eines Luxushotels geführt. In die „London Clinic" können die Patienten samt Familie einziehen, sie können für ihre Freunde Champagner-Empfänge geben, sie können der Sekretärin oder dem Diktaphon ihre Geschäftsbriefe diktieren, jederzeit Gäste empfangen und morgens um 3 Uhr Kaviarbrötchen bestellen, sofern es ihr behandelnder Arzt erlaubt. Alle Zimmer sind mit weichen Teppichen ausgelegt, mit gemütlichen Wohnzimmermöbeln eingerichtet, mit Radio, Fernsehapparat und Plattenspieler ausgestattet. Die meisten sind als Appartements mit anschließendem Salon angelegt. König Hussein von Jordanien und Anita Ekberg, die Herzogin von Windsor und Charlie Chaplin, Sir Anthony Eden und Präsident Eisenhower waren Patienten dieses Hospitals. Jetzt ließ die Filmschauspielerin Elizabeth Taylor sich hier behandeln, begleitet von ihrem Gatten Eddie Fisher, der sich im Nebenzimmer einmietete. Es gibt Scheiche, die mit ihrem ganzen Gefolge, einschließlich Eunuchen und Leibköchen, in diesem Krankenhaus Quartier nehmen. Das billigste Zimmer kostet hier 420 DM pro Woche.

— In den Ländern Westeuropas mit einer Bevölkerung von rund 275 Millionen begehen jährlich mindestens 35 000 Menschen Selbstmord, das bedeutet alle 15 Minuten ein Selbstmord! Im Deutschen Bundesgebiet, einschl. Saargebiet und Westberlin, muß bald mit 1000 Selbstmorden pro Monat gerechnet werden. Aus aufgegliederten Statistiken geht hervor, daß die Frauen mit 30 bis 40% überall am Selbstmord beteiligt sind, die Jahrgänge bis 30 mit etwa 10% und die von 30 bis 50 mit 30%. Mit steigender Bevölkerungsdichte, Verstädterung, Industrialisierung, Vermassung, in Zeiten existentieller Not, ferner bei Wetterfrontenwechsel, besonders bei Föhn, nimmt der Selbstmord zu. In der „guten alten Zeit" hat die Selbstmordziffer etwa bei 12 : 100 000 gelegen, heute liegt sie bei 20—40 : 100 000 DMI

— Prof. Dr. Otto Westphal, Direktor des Forschungsinstituts der *Wander* AG. in Freiburg, wurde zum Direktor an der Medizinischen Forschungsanstalt der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften in Heidelberg und Leiter einer Abteilung dieses Instituts bei gleichzeitiger Ernennung zum Wissenschaftlichen Mitglied der Anstalt berufen.

— Die Proff. Dres. Otto Hug, Direktor des Strahlenbiologischen Instituts an der Medizinischen Fakultät der Universität München, Hermann Muth, Direktor des Instituts für Biophysik an der Universität des Saarlandes, Hermann P. Schwan, University of Pennsylvania, wurden zu Auswärtigen Wissenschaftlichen Mitgliedern des Max-Planck-Instituts für Biophysik in Frankfurt/M. ernannt.

Hochschulnachrichten: Hamburg: Dr. med. Hans A. Künkel erhielt die Venia legendi für Strahlenbiologie und Medizinische Physik und Dr. med. Robert Semisch, der von der Univ. Jena umhabilitiert wurde, für Chirurgie. — Der o. Prof. für Kinderheilkunde, Dr. med. Karl-Heinz Schäfer, wurde von der Sociedade Portuguesa de Pediatria Lissabon zum Ehrenmitglied ernannt. — Der apl. Prof. Dr. med. Gustav Adolf Martini, Oberarzt der I. Med. Klinik, wurde zum Ehrenmitglied der Belgischen Gesellschaft für Gastroenterologie gewählt. — Der apl. Prof. Dr. med. Fritz Weyer, Abteilungsdirektor am Bernhard-Nocht-Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten, wurde zum Korr. Mitglied der Societé Belge de Médecine Tropicale ernannt.

München: Zu apl. Proff. wurden ernannt: Der Priv.-Doz. für Augenheilkunde Dr. med. Hanns-Jürgen Merté, Oberassist. der Augenklinik, der Priv.-Doz. für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Dr. med. Kurt Ungerecht, wiss. Oberassist. der Hals-Nasen-Ohrenklinik, die Priv.-Doz. für Kinderheilkunde Dr. Elisabeth Stoeber, Kinderklinik u. Heilstätte der Inneren Mission, Garmisch-Partenkirchen. — Dr. med. Kurt Schwarz, wiss. Assistent der II. Med. Klinik, ist zum Priv.-Doz. für Innere Medizin ernannt worden. — Der Priv.-Doz. für Frauenheilkunde Dr. Hakulk Tavmergen, Leiter der Frauenklinik in Izmir-Türkei, ist aus dem Bayer. Staatsdienst entlassen worden.

Todesfälle: Am 27. 2. 1961 starb im 79. Lebensjahr Prof. Dr. med. Georg Linzenmaier, Direktor der Bad. Landesfrauenklinik und Landeshebammenlehranstalt von 1925—1951 zu Karlsruhe, langjähriger Assistent und Oberarzt an den Univ.-Frauenkliniken Marburg, Kiel und Leipzig unter dem jüngst verschiedenen Geh. Rat Prof. Dr. *W. Stoeckel*. Über das engere Fachgebiet der Gynäkologie hinaus war der Verstorbene durch seine methodischen und klinischen Arbeiten über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen bekannt geworden. — Am 7. 3. 1961 ist der em. o. Prof. Dr. med. Gerhardt Katsch, langjähriger Leiter der Med. Universitätsklinik in Greifswald, gestorben. Er war Mitglied der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Direktor der Anstalt für Erforschung und Behandlung der Zuckerkrankheit, Karlsburg und Garz, und Vorsitzender des Deutschen Insulin-Komitees. Vergl. das Lebensbild von *Bartelheimer* zu seinem 70. Geburtstag ds. Wschr. (1957), 26, S. 955—957.

Berichtigung: Der Titel der Arbeit von *H.-M. Heinisch* in Heft 8, S. 403 muß lauten: Ein typischer Unfall im Kleinkindesalter: Die Verbrühung der Mundhöhle und der oberen Luft- und Speisewege.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20,** für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80,** jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20.** Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich **S. 92.– einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um ½ Jahr, wenn nicht eine Abbestellung 6 Wochen vor Beginn eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Verantwortlich für die Schriftleitung Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastr. 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstr. 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 53 00 79; Fernschreiber: 05/22398 lehmannvlg mchn. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 84; Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Druck: Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstr. 39–41.